COUNTWAY LIBRARY
HC 600C

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

4728-41
28

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

H. FINKELSTEIN
BERLIN

E. FREUDENBERG
MARBURG A. L.

L. LANGSTEIN
BERLIN

E. MORO
HEIDELBERG

M. von PFAUNDLER
MÜNCHEN

54. BAND
MIT 230 ABBILDUNGEN IM TEXT
UND 1 PORTRÄT

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1933

BOSTON MEDICAL
MAR 5 1963
LIBRARY

Druck der Spamer A.-G. in Leipzig. — Printed in Germany.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Nitschke, Alfred, und **Max Schneider.** Grundumsatzbestimmungen an rachitischen und rachitisch-tetanischen Säuglingen. (Mit 6 Textabbildungen) 1

Sokolow, A. S. Akute Ernährungsstörungen im Säuglingsalter und die Infektion des Mittelohres und des Warzenfortsatzes. (Mit 6 Textabbildungen) 10

Curth, A., und **E. Lorenz.** Der Einfluß kleiner Diphtherietoxinmengen auf Schickreaktion und Antitoxingehalt des Blutserums. Ein Beitrag zur Kritik der Schick-Probe 38

Hochheimer, Walter. Über die Phosphorverbindungen der Milch. Differenzierung, Nachweis und Verhalten während der Laktationsperiode. (Mit 3 Textabbildungen) 49

Rietschel, H. Über Lipoidgranulomatose oder allgemeine granulomatöse Xanthomatose. (Hand-Schüller-Christiansche Krankheit.) (Mit 5 Textabbildungen) 65

Fuhry, Elisabeth. Die Ossifikation des Handskelets bei mongoloider Idiotie. (Mit 3 Textabbildungen) 82

Zarfl, Max. Zur Kenntnis der geschwulstförmigen Luftansammlungen (Pneumatocelen) im Brustraum. (Mit 5 Textabbildungen) 92

von Bernuth, Fritz. Über Sklerodermie, Osteopoikilie und Kalkgicht im Kindesalter. (Mit 6 Textabbildungen) 103

Lauenstein, Hermann. Zur Symptomatologie und Diagnostik der Zwerchfellhernien im Säuglings- und Kindesalter. (Mit 4 Textabbildungen) . 117

Lauenstein, Hermann. Über kardial bedingte Bronchostenosen und Lungenatelektasen im Kindesalter. (Mit 4 Textabbildungen) 145

Brühl, H. Beiträge zum Krankheitsbild und zur Behandlung des Morbus maculosus Werlhofi 159

Berger, Gisela. Über den Harnsäure- und Gallenfarbstoffgehalt des Nabelschnurblutes 196

Heymann, Walter. Untersuchungen über die Phosphatstoffwechselstörung bei Rachitis. VII. Mitteilung. Über Rachitis und Tetanie bei Gallenfistelhunden. (Mit 10 Textabbildungen) 201

Nitschke, Alfred. Die Bedeutung des lymphatischen Systems für die Genese der Rachitis. V. Mitteilung. Beobachtungen über die Morphologie der Rattenschilddrüse bei der diätetisch erzeugten Rachitis. (Mit 5 Textabbildungen) 223

Liefmann, Else. Körpermaße und Leistungsmessungen bei Kindern. Ein neues Verfahren der Berechnung 230

von Rose, Margarethe. Die phosphatämische Kurve des normalen und des mit ultraviolettem Licht bestrahlten Organismus. (Mit 2 Textabbildungen) 236

v. Kostyál, Ladislaus. Untersuchungen über den Wasserhaushalt bei akuten Erkrankungen der Tonsillen. III. Mitteilung. Über die Wasseraffinität der Hautgewebe 242

Seite

Wiethe, Camillo. Beitrag zur Klinik der Larynxdyphtherie. (Mit 1 Textabbildung) 252

Fasold, H. Über Galaktose als alleiniges Kohlehydrat in der Säuglingsnahrung 257

Gedächtnisheft für Arthur Schlossmann.

Dem Gedenken Arthur Schlossmanns 283

Schlossmann, A. †, und H. Murschhauser †, Gasstoffwechseluntersuchungen bei Neugeborenen und Frühgeborenen. Mitgeteilt von A. Eckstein . . 301

Eckstein, A. Über den peripheren Kreislauf bei Frühgeborenen. (Mit 17 Textabbildungen) 317

Eckstein, A. Über die Behandlung der Asphyxie Frühgeborener mit Icoral. (Mit 4 Textabbildungen) 329

Eckstein, A., und H. M. Schumacher. Untersuchungen über das Sklerödem der Frühgeborenen 338

Paffrath, H., und J. Massart. Langfristige Untersuchungen des Mineral- und Wasserstoffwechsels bei Frühgeborenen. (Mit 8 Textabbildungen) 343

Hensel, G. Untersuchungen über den Diastasegehalt des Speichels bei Frühgeborenen. (Mit 3 Textabbildungen) 367

Paffrath, H., und W. Ohm. Zur Frage der Kreatinurie des Frühgeborenen 377

Paffrath, H., und W. Riecke. Untersuchungen über den Hautturgor des Säuglings. I. Mitteilung. Methode zur Messung des Hautturgors. (Mit 1 Textabbildung) 380

Riecke, W. Untersuchungen über den Hautturgor des Säuglings. II. Mitteilung. Turgormessungen bei ernährungsgestörten Säuglingen. (Mit 4 Textabbildungen) 385

Glotz, H. C. Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber. IV. Mitteilung. Der Glykogen- und Fettgehalt der Leber bei der Intoxikation der Säuglinge 394

Beck, L. Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber. V. Mitteilung. Zur Kenntnis des Glykogengehaltes der Leber bei Meningitis und Hirnschädigungen 404

Riecke, E. Über den Rhodangehalt des Magensaftes im Kindesalter. (Mit 2 Textabbildungen) 408

Herz, B. Beeinflussung des Kalk- und Phosphorgehalts der Frauenmilch durch die Nahrung. (Mit 2 Textabbildungen) 413

Selzer, H. Tetanigene Substanzen in Thymus und Harn. II. Mitteilung. Über das Auftreten von „tetanigenen Substanzen" im Harn von Kindern und Erwachsenen 421

Eyckerman, J. Eine Mikrobestimmungsmethode des Jods im Blut und anderen flüssigen oder verflüssigten organischen Produkten. (Mit 1 Textabbildung) 435

Hottinger, A. und G. Untersuchungen über den Stoffwechsel der Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden. I. Mitteilung. (Mit 4 Textabbildungen) 440

Nitsch, J. Beitrag zum Studium des Verwendungsstoffwechsels der Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden (nach *Braun*) 470

Simon, E. Das Problem der toxischen Diphtherie. IV. Mitteilung. Weitere Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Toxinbildungsvermögens von Diphtheriebacillen durch Passagen auf verschiedenen Serumnährböden. (Mit 2 Textabbildungen) 487

Hottinger, A., und E. Quack. Beitrag zur Kenntnis der negativen Phase nach Di-Immunisierung mit Anatoxin. (Mit 9 Textabbildungen) 495

Seite

Hottinger, A., und **D. Toepfer.** Über den Wert der Serumtherapie bei Diphtherie, insbesondere bei der malignen, toxischen Form 505

Hottinger, A., und **E. Lorenz.** Kritischer Beitrag zur Bewertung des Immunisierungserfolges gegen Diphtherie. (Mit 1 Textabbildung) 530

Miebach, E. Beitrag zur Komplementbindungsreaktion bei Scharlach . . 541

Gidionsen, G. Über Varicellenschutzimpfung 554

Klopffleisch, F. Zur Klinik der Doppelinfektion von Scharlach und Masern. (Mit 12 Textabbildungen). 571

Fasbender, A. Zur Diagnose des Keuchhustens unter besonderer Berücksichtigung von Blutbild und Senkungsreaktion. (Mit 3 Textabbildungen) 595

Eckstein, A., und **H. Schleussing.** Über die Auswirkung des intracerebralen Drucks auf das Gehirn von Kindern mit Hydrocephalus internus chronicus bzw. intracerebralem Hirntumor. (Mit 14 Textabbildungen) . . . 605

Arends, J. Die Prüfung der Herzfunktion durch „Wasserversuche" im Kindesalter. (Mit 2 Textabbildungen) 620

Meyer, M. Undulierendes Fieber bei Lymphogranulomatose im Kindesalter. (Mit 1 Textabbildung) 631

Faßbender, F. Über einen Fall von Praecositas somo-psycho-genitalis bei einem $7^1/_2$ Jahre alten Mädchen. (Mit 2 Textabbildungen) 642

Wiese, Otto, und **Ludwig Hindersin.** Die Bronchographie beim Kinde. (Erfahrungen an über 350 eigenen Beobachtungen.) (Mit 24 Textabbildungen) 657

v. Kostyál, Ladislaus. Angaben zur Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes im Säuglingsalter. (Mit 7 Textabbildungen) 687

Binswanger, E., und **O. Ullrich.** Über die „Dysostosis multiplex" (Typus Hurler) und ihre Beziehungen zu anderen Konstitutionsanomalien. (Mit 10 Textabbildungen) 699

Wentz, Günther. Nekrosen bei kombinierter Adrenalin-Glykose-Infusion. (Mit 1 Textabbildung) 713

Niederwieser, V. Über Knorpelstörung bei experimenteller Acidose. (Mit 6 Textabbildungen) 717

van Creveld, S., und **A. Charlotte Ruys.** Salmonella-Suipestifer-Infektion bei einem Säugling. (Mit 1 Textabbildung) 725

Lichtenberg, H. Untersuchungen zur Verdauungsphysiologie des Säuglings. XVI. Zur Kenntnis der Magenlipase. (Mit 15 Textabbildungen) . . . 732

Litzka, Georg. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Schwangerschaftshormone auf den Organismus des Fetus und Neugeborenen. (Mit 2 Textabbildungen) 742

Næß, F., und **Carl Schiötz.** Der Einfluß der Jahreszeit auf das Wachstum des Körpers. Norwegische Untersuchungen. (Mit 3 Textabbildungen) 758

Veilchenblau, Ludwig. Beobachtungen zum Prodromalstadium der Masern 769

Bomskov, Christian, und **Hans Nissen.** Über organische Phosphorverbindungen in Ziegenmilch und Stutenmilch 775

Bomskov, Christian. Über die Phosphorverbindungen der Milch. Bemerkungen zur gleichnamigen Arbeit von W. Hochheimer in Bd. 54, S. 49 dieser Zeitschrift 779

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

Tollkühn, H. Spontanpneumothorax bei Neugeborenen 133

Reiche, A. Der Altersunterschied zwischen Vater und Mutter bei an Mongolismus leidenden Kindern. (Bemerkung zu den Untersuchungen von Bennholdt-Thomsen dies. Zeitschr. Bd. 53, S. 179 u. 426) 137

Seite

v. Csőke, Ladislaus. Über einen interessanten Fall von Säuglingsmeningitis 140
Friedjung, Josef K. Fetus und Peristase 144
Hirszfeld, H., und **L. Hirszfeld.** Über Antikörperbildung beim Säugling. Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von F. Goebel in der Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 53, S. 358 (1932) 261
Mayerhofer, E. Allergie bei Mumps. [Zur Abhandlung: Über „zweites Kranksein" bei Mumps von R. Lederer, Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 53, S. 699—702 (1932)] 263
Schumacher, H. M. Tetanigene Substanzen in Thymus und Harn. Entgegnung zu den Bemerkungen von A. Nitschke in Bd. 53, H. 6 der Zeitschrift für Kinderheilkunde 265
Wiesen, Erich. Zur Pathologie und Klinik angeborener Verschlüsse und Verengerungen des Darmes. (Mit 1 Textabbildung) 268
Herz, Oscar. Hypertonie und Encephalitis. (Mit 2 Textabbildungen) . . 272
Brüning, H. Zur Frage der direkten und indirekten natürlichen Ernährung 277
Bäumler. Symptomatische Chorea minor nach Kohlenoxydgasvergiftung . 280
Helmchen, Helmut. Die Beurteilung des kindlichen Thorax nach dem dorsoventralen Röntgenbild. (Mit 2 Textabbildungen) 781
Krüger, Edith. Hypertelorismus bei einem vierjährigen Mädchen. (Mit 3 Textabbildungen) 785

Autorenverzeichnis 788

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg. — Vorstand: Prof. *C. Noeggerath.*)

Grundumsatzbestimmungen an rachitischen und rachitisch-tetanischen Säuglingen*.

Von

Alfred Nitschke und **Max Schneider.**

Mit 6 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 2. August 1932.*)

Im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen[1, 2, 3] über die Bedeutung der P-Substanz aus lymphatischem Gewebe (*Nitschke*) für die Genese der Rachitis bestimmten wir in den letzten beiden Wintern bei einer Reihe infektfreier rachitischer Säuglinge den Grundumsatz. *Schneider* und *Nitschke*[4] hatten nämlich festgestellt, daß während der Einwirkung der P-Substanz regelmäßig eine Grundumsatzerniedrigung zu beobachten ist. Da andererseits die fortdauernde übermäßige Produktion der P-Substanz zur Rachitis führen soll (vgl. die Arbeitshypothese[1]), *so war zu untersuchen, ob bei der menschlichen Rachitis eine Verringerung der Oxydationen besteht.*

Daß bei der Rattenrachitis der Umsatz erniedrigt ist, wiesen *Seel*[5], ebenso wie *Baldwin, Nelson, McDonald*[6] übereinstimmend nach. Diese Senkung ist in kurzer Zeit durch Vitamin D zu beseitigen. Für die menschliche Rachitis liegen bisher Untersuchungen noch nicht vor, obwohl die Stoffwechselverlangsamung als Symptom der Rachitis besonders durch *Freudenberg* und *György* theoretisch gefordert war. Für das Krankheitsbild Rachitis mit Tetanie, das wir in unsere Untersuchungen mit einbezogen, gibt es bezüglich der Oxydationen bisher überhaupt kein Beobachtungsmaterial.

Methodik: Der Grundumsatz wurde nach der Methode von *Benedikt* bestimmt. In das geschlossene System konnten fortlaufend genau meßbare Mengen Sauerstoff eingeleitet werden, so daß es möglich war, die gesamte Respirationszeit des einzelnen Versuchs, die 2—4 Stunden betrug, in Perioden von 10—20 Minuten zu zerlegen. Es ließ sich nun leicht ermöglichen, im Verlauf des ganzen Versuches mehrere Perioden zu erhalten, die nicht durch Bewegungen des Säuglings gestört waren.

* IV. Mitteilung aus: Die Beziehung des lymphatischen Systems zur Rachitis. — Durchgeführt mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft und der Freiburger wissenschaftlichen Gesellschaft.

Wir bestimmten nur Schlafwerte. Um diese erreichen zu können, gaben wir den Kindern kurz vor Beginn des Versuches je nach Alter $^1/_4$—$^3/_4$ Tablette Adalin oder 4—10 Tropfen Somnifen in wenig Tee. Wir überzeugten uns in wiederholten Versuchen, daß diese Schlafmittel, wie auch *Baer* bei *Rietschel* fand, in der angegebenen Dosierung den Umsatz gegenüber dem natürlichen Schlaf nicht verändern. Damit gelang es, gleichmäßige Werte, die auch bei längerer Versuchsdauer wenig schwankten, zu erzielen, während wache, etwas unruhige Säuglinge sofort stark schwankenden und oft wesentlich erhöhten Sauerstoffverbrauch aufwiesen.

Die Fehlergrenze der Apparatur betrug +—2%; die Schwankungen des Grundumsatzes beim normalen Säugling von einem Tag zum anderen waren etwas größer, überschritten aber nicht den Wert von +—3%.

Es wurde streng darauf geachtet, daß dieselben Kinder immer zur gleichen Tageszeit zur Untersuchung kamen, daß außerdem die Nahrung qualitativ immer dieselbe blieb bei nur geringen quantitativen Veränderungen und ferner, daß die Temperatur im Versuchszimmer und im Respirationskasten bei allen Versuchen möglichst konstant gehalten wurde. Die Kinder waren zur Umsatzbestimmung immer nüchtern, d. h. sie hatten mindestens 5, in den meisten Fällen 12 Stunden vorher keine Nahrung, nur einmal etwas saccharingesüßten Tee erhalten. Dabei wurde das gleiche Kind immer unter gleichen Bedingungen untersucht.

Die Kinder waren zur Zeit der Umsatzbestimmung immer infektfrei.

Beträchtlichen Schwierigkeiten begegneten wir, wenn wir versuchten, den Sollverbrauch der Säuglinge festzulegen, da die zur Untersuchung kommenden Kinder fast ausnahmslos mehr oder weniger ausgeprägt dystroph waren.

Normalzahlen für solche Kinder, aus denen sich ihr Sollverbrauch errechnen ließe, gibt es nicht. Ihr Umsatz zeigt Schwankungen in weitem Bereich.

Die Grundumsatzwerte normaler Säuglinge stimmten sehr gut mit den von *Talbot* und von *Knipping* angegebenen Zahlen überein.

Das Fehlen von Normalzahlen des Sollverbrauchs dystropher Kinder kam für uns aber kaum störend in Betracht; denn wir hatten die Möglichkeit, in verhältnismäßig kurzem Intervall dasselbe Kind rachitisch und unter Vigantol heilend bzw. abgeheilt zu untersuchen. Außerdem beziehen wir in sämtlichen nachfolgenden Versuchen den Calorienverbrauch auf das Kilogramm Körpergewicht. Dadurch schaffen wir für den Nachweis einer etwa unter Vigantol erfolgenden Umsatzsteigerung ungünstige Bedingungen, da mit zunehmendem Alter und Gewicht normalerweise ein langsames Absinken des Calorienverbrauchs je Kilogramm statthat.

Zur Behandlung erhielten die Säuglinge 8 Tage 30—40 E Vigantol täglich, anschließend 15 E täglich 14—21 Tage.

Zur Untersuchung auf Kalk und Phosphor wurde das Blut jedesmal unmittelbar nach der Respiration entnommen.

I. Kontrollen.

Nachdem wir uns also davon überzeugt hatten, daß Adalin und Somnifen in der benutzten Dosierung den Umsatz nicht verändern, wenn wir natürlichen und Adalinschlaf vergleichen, prüften wir den *Einfluß von Vigantol auf den gesunden Säugling.* Eine solche Prüfung war notwendig, da *Nitschke* und *Schneider*[3] beobachtet hatten, daß bei sehr hoher Dosierung (Vigantolvergiftung) der Umsatz auch gesunder Warmblüter (Meerschweinchen und Kaninchen) beträchtlich ansteigt.

Drei nicht rachitischen Säuglingen gaben wir Vigantol in der gleichen Dosierung wie den rachitischen und beobachteten den Einfluß auf den Ruhe-Nüchtern-Sauerstoffverbrauch. Als Beispiel diene die nebenstehende Abb. 1.

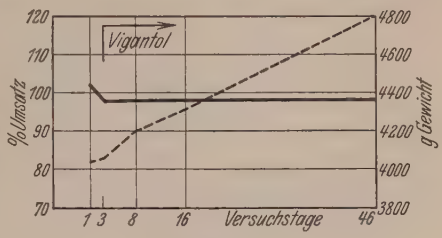


Abb. 1.

Die gestrichelte Linie gibt in allen Abbildungen die Gewichtskurve wieder, die ausgezogene das Verhalten des Umsatzes (Cal. je Kilogramm und Tag). Die Tage sind von 1. an durchgezählt. An jedem angeführten Tag wurde eine Grundumsatzbestimmung durchgeführt. Hierbei ist der Betrag der Oxydationen zu Beginn des Versuches mit 100, die Veränderungen nach oben oder unten in Prozent dieses Wertes angegeben.

Die anderen beiden Kinder verhielten sich ebenso. *Vigantol in mäßigen Dosen läßt also den Grundumsatz nicht rachitischer Säuglinge unbeeinflußt.*

II. Grundumsatz bei florider Rachitis.

Zur Untersuchung kamen 6 Säuglinge. Die Rachitis wurde dann als florid bezeichnet, wenn sich weder röntgenologisch noch blutchemisch Heilungstendenzen nachweisen ließen. Bei der Berechnung bezeichneten wir den unter Vigantol erreichten Höchstumsatz (wieder Cal. je Kilogramm und Tag) als 100. Die übrigen Werte vor und während der Vigantoldarreichung wurden in Prozent dieses Wertes angegeben.

Die Werte eines solchen Kindes sind in der Abb. 2 zusammengestellt.

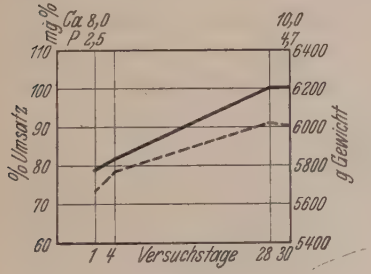


Abb. 2.

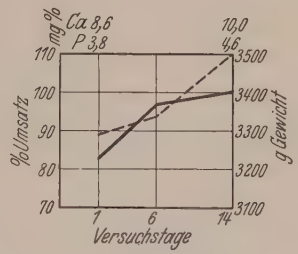


Abb. 3.

Besprechung: Der Vergleich der Werte zur Zeit der floriden Rachitis mit den Werten nach Abheilung zeigt, daß *während der floriden Rachitis die Oxydationen beträchtlich* (etwa 20%) *vermindert sind.* Bei 4 weiteren Kindern beobachteten wir eine Senkung von 15% (3malige Analyse) 10% (einmalige Analyse), 25 und 17% (je 2malige Analyse).

Ein 6. Fall, dessen Verhalten die Abb. 3 wiedergibt, zeigt den Verlauf einer zufällig beobachteten Spontanheilung.

Besprechung: Zugleich mit dem Phosphor steigt der Umsatz (ohne Vigantol) um 17% an.

Wir fanden also als beobachtete Maximalsenkung des O_2-Verbrauchs 10, 15, 17, 17, 21, 25%, im Mittel 17,5%.

Diese Werte sind aus zwei Gründen wahrscheinlich zu niedrig: 1. wegen der absichtlich gewählten Berechnung auf das Kilogramm Körpergewicht (vgl. Methodik); 2. weil aus verständlichen Gründen die Kinder mehrfach nach verhältnismäßig kurzer Verabreichung von Vigantol entlassen werden mußten, so daß wahrscheinlich der als 100 gesetzte Wert in einigen Versuchen nicht der wirkliche (noch gar nicht erreichte) Normalwert des Kindes ist, sondern dafür noch um einen unbekannten Betrag erhöht werden müßte.

Verabreicht wurde Vigantol bei der Senkung

von	10%	10 Tage
„	15%	8 „
„	17%	5 „
„	23%	16 „
„	25%	12 „

Die angeführten Zahlen zeigen, daß zwar schon frühzeitig unter der Wirkung des *D-Vitamins* die Oxydationen ansteigen. — Daß aber dieser Anstieg verhältnismäßig langsam die volle Höhe erreichen kann, wird eine spätere Abbildung (5) am Beispiel einer *Tetanie* belegen; aber auch in dieser Zusammenstellung finden sich die stärksten Senkungen bei den am längsten mit Vigantol gefütterten Kindern.

Die Untersuchung ergab also, daß bei sämtlichen 6 florid rachitischen Kindern der Umsatz beträchtlich erniedrigt ist (im Mittel 17,5%).

III. Grundumsatz bei heilender Rachitis.

Wir hatten die Möglichkeit, 2 klinisch noch stark rachitische Säuglinge, die aber blutchemisch und röntgenologisch in beginnender Ausheilung waren, zu untersuchen. Sie verhielten sich gleichartig. Das Verhalten des einen Kindes ist in der Abb. 4 dargestellt.

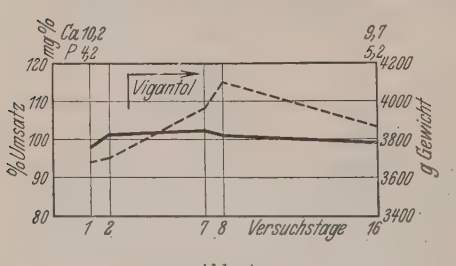


Abb. 4.

Besprechung: Bei der heilenden Rachitis ist der Umsatz normal, das Vigantol ohne Einwirkung auf die Intensität der Oxydationen. Es zeigt dies, daß bei der Spontanheilung ebenso wie bei der Vigantolfütterung der Umsatz *frühzeitig* aus der tiefen Lage zur Norm strebt.

IV. Grundumsatz bei latenter und manifester Tetanie.

Nach der Auffassung von *Freudenberg* und *György*, der sich heute die Mehrzahl der Untersucher anschließen, stellt die Tetanie in ihrem Stoffwechsel das Spiegelbild, das „Negativ", der Rachitis dar. Sie konnten für diese Auffassung eine Reihe von Tatsachen anführen (vgl. dazu *György*[7]).

Wir selbst haben die Gültigkeit dieser These für die Frage der Acidose-Alkalose bestritten (*Nitschke* und *Meyer zu Hörste*[8]). Es gelang uns nämlich nicht, beim Vergleiche der Serummineralien vor und nach der Heilung am selben Kind im Blutserum die für die Tetanie geforderte Hyperventilationsalkalose aufzufinden. Vielmehr stellten wir auch bei den tetanischen Kindern entweder gar keine Veränderung oder eine organische Acidose fest.

Es schien danach für das Verständnis der Säuglingstetanie von großer Bedeutung zu untersuchen, wie sich Säuglinge, die an Rachitis mit Tetanie litten, in ihren Oxydationen verhielten. Wir durften erwarten, daß, wenn die Tetanie bezüglich der Oxydationen das Spiegelbild der Rachitis ist, die Grundumsatzbestimmungen normale, möglicherweise erhöhte Werte liefern würden.

Zum mindesten müßte der Umsatz, verglichen mit dem bei Rachitis, höher liegen, wenn Tetanie mit Heilung der Rachitis identisch ist, wie dies neuerdings auch von *Rominger*, *H. Meyer* und *Bomskov*[9] angenommen wird, da offenbar schon als Frühsymptom bei der heilenden Rachitis der Umsatz ansteigt (vgl. oben).

Die Resultate bei den 7 untersuchten tetanischen Säuglingen fielen zwar einheitlich, aber in anderem Sinne aus. Die Beobachtungen führten wir an 4 manifesten und 3 latenten Spasmophilien durch. Das Ergebnis war in beiden Gruppen das gleiche. Die Diagnose wurde auf Grund der nervösen Übererregbarkeit und der Kalk- und P-Analyse im Serum gestellt.

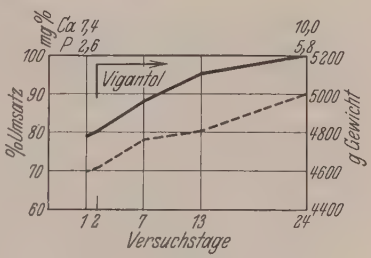


Abb. 5.

Als erstes Beispiel sei ein manifest tetanischer Säugling angeführt (Abb. 5).

Besprechung: Während des tetanischen Stadiums besteht eine Umsatzsenkung von 21%, die unter Vigantol verschwindet. Der Anstieg erfolgt in diesem Versuch verhältnismäßig langsam, ebenso bei dem nächst angeführten, ebenfalls manifest tetanischen Säugling.

	Versuchstag	Gewicht g	Umsatz %	Ca	P mg%
	1	4640	66	7,0	5,0
	11	4750	69	7,6	5,8
+ Vigantol	18	4960	85	9,6	5,2
	23	4820	87	10,3	5,0
	31	4980	97		
	38	5260	100	10,4	5,6

Bemerkenswert erscheint, daß am 18. und 23. Versuchstag, 7 bzw. 12 Tage nach Beginn der Vigantolmedikation die Mineralanalyse im Serum schon normale Werte ergibt, in einem Zustand, in dem zwar der Umsatz schon deutlich ansteigt, aber noch nicht die Norm erreicht hat. Bei diesem Kind sind also Kalk- und P-Werte früher hoch als der Umsatz. Umgekehrt kann der Umsatz schon absinken, bevor Veränderungen des Kalk- und Phosphorbestandes im Blut zu erkennen sind, wie ein späterer Fall belegen soll (Abb. 6).

Drei weitere Fälle ergaben eine Senkung von 20%, 17%, 12%. Das 6. Kind kam in 3monatlichem Abstand 2mal mit manifester Tetanie in die Klinik. Seine Werte sind im folgenden wiedergegeben.

	Versuchstag	Gewicht g	Umsatz %	Ca	P mg%
1. Beobachtg.	1	3540	81	6,0	6,6
	3	3520	80		
+Vigantol	8	3620	98		
	10	3630	100		
	25	4200	100	10,2	5,6
2. Beobachtg.	1	5800	81	7,4	5,3
	6	6020	80		
+Vigantol	14	6210	99		
	23	6390	100		
	24	6570	98	10,2	5,5

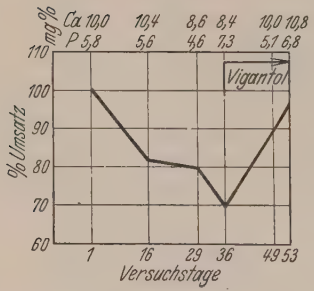


Abb. 6.

Beide Male besteht eine Senkung von 20%, die in kurzer Zeit völlig ausgeglichen wird.

Der letzte Fall (Abb. 6) betrifft eine zu Beginn der Untersuchung 6 Wochen alte Frühgeburt; er bietet in mancher Hinsicht beachtenswerte Eigentümlichkeiten.

Besprechung: Im Verlauf der Beobachtungszeit sinkt der Umsatz langsam um 12, 20, schließlich 30%. Diese Umsatzsenkung ging (16. Versuchstag) der Phosphor- und Kalkerniedrigung voraus. Sie war also erstes nachweisliches Symptom der beginnenden Stoffwechselstörung. Fac. neg. Erst am 29. Tag war der Serumkalk deutlich gefallen; der anorganische P weist ebenfalls

eine vorübergehende Senkung auf! Fac. jetzt deutlich pos. Am 36. Versuchstag beträgt die Umsatzsenkung 30%. Im Serum jetzt die typische Veränderung der Früheklampsie. Danach unter Vigantol Rückkehr der Blutwerte und des Umsatzes zur Norm.

Diese Kurve lehrt, daß der Umsatz vor nachweislichen Veränderungen im Serum schon absinken kann. Das Verhalten des anorganischen P deutet darauf hin, daß auch bei der Früheklampsie vorübergehend eine P-Minderung im Serum vorhanden sein kann, die auf eine bisher nicht einwandfrei nachgewiesene rachitische Komponente hinweist.

Es sei gestattet, bei der Bedeutung dieses Falls die aus dem Sauerstoffverbrauch errechneten Calorien je Kilogramm und Tag für die 6 Versuchstage anzugeben. Sie betrugen: 44,9 — 37,0 — 36,1 — 31,5 — 40,3 — 42,8 cal/kg/d.

Bei den 7 untersuchten spasmophilen Kindern fanden wir also ausnahmslos eine beträchtliche Umsatzsenkung.

Sie betrug 12, 17, 20, 20, 21, 30 und 34% des Umsatzes nach Vigantol. Im Mittel 22%.

Verabreicht wurde Vigantol bei der Senkung von:

12%	19 Tage
17%	11 „
20%	17 „
20%	22 „
20%	22 „
30%	17 „
34%	27 „

Die durchschnittliche Behandlungsdauer ist deutlich länger als bei den rachitischen Säuglingen. Wir glauben, daß darin die Ursache für den etwas höher liegenden Mittelwert der Umsatzsenkung bei den tetanischen Säuglingen gefunden werden kann.

Auch aus diesem Material geht hervor, daß unter Vigantol frühzeitig eine schon nach 5 Tagen deutliche, mitunter maximale Umsatzsteigerung erfolgt.

Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß bei der Säuglingstetanie ebenso wie bei der floriden Rachitis eine Erniedrigung des Grundumsatzes vorliegt. Mithin sind auch bezüglich der Oxydationen Rachitis und Tetanie nicht entgegengesetzte, sondern gleichgerichtete Krankheitsbilder.

So überraschend dieses Resultat zunächst war, es findet seine Analogie im Winterschlaf: *Adler*[10] hatte durch seine Untersuchungen an Haselmäusen das Vorliegen eines tetanischen Zustandes wahrscheinlich gemacht. Dieser Befund wurde durch *Nitschke*[11] an Igeln bestätigt und erweitert und dürfte damit als genügend gesichert gelten. Er zeigt, daß Tetanie und sogar extreme Umsatzsenkung durchaus miteinander

vereinbar sind. (Über die Bedeutung des lymphatischen System für die Genese des Winterschlafs und seiner Abhängigkeit vom Ergosterinbestand siehe *Nitschke* und *Maier*[12] und *Nitschke*[11].)

Auf eine eigentümliche Tatsache möchten wir noch aufmerksam machen: Bei unseren Säuglingen beobachteten wir eine durchschnittliche Senkung des Umsatzes von etwa 20%. Denselben Wert gibt *Seel* für die Rattenrachitis an. *Schneider* und *Nitschke* fanden für das Meerschweinchen nach Injektion der „P-Substanz" im Mittel 22%. Der Organismus scheint einer weiteren Senkung Widerstände entgegenzustellen. Werden diese überwunden (Vergiftung mit P-Substanz), so entwickelt sich ein charakteristisches Vergiftungsbild mit extremer Umsatz- und Temperatursenkung und weiteren kennzeichnenden Symptomen, an dessen Folgen die Tiere zugrunde gehen (*Nitschke* und *Maier*). Auch an rachitischen jungen Ratten beobachteten wir mehrfach dieses Symptomenbild, insbesondere wenn die Tiere kühleren Temperaturen ausgesetzt wurden. Offenbar kann es auch bei der Tierrachitis zu einer Insuffizienz der Oxydationen kommen.

Die Beziehungen dieses Vergiftungsbildes zum Winterschlaf sind andernorts ausgeführt[12].

Keine eindeutige Beziehung läßt die Höhe des Grundumsatzes zur Höhe des anorganischen P im Serum erkennen. Dies geht ohne weiteres aus den einzelnen Kurven, insbesondere aus dem Vergleich der rachitischen mit den tetanischen Kindern hervor. Auch im Winterschlaf ist der anorg. P nicht erniedrigt[11]. Daß trotzdem den Phosphaten eine Bedeutung für die Oxydationsintensität zukommen kann und wird, soll durch diese Feststellung nicht in Frage gezogen werden.

Für unsere Problemstellung ergibt sich, daß bei Rachitis und Tetanie der Umsatz erniedrigt ist. Das Ausmaß dieser Senkung ist im Mittel 17,5 bzw. 22% und damit von der gleichen Größenordnung wie nach Injektion der „P-Substanz" in nichttoxischen Dosen.

Zusammenfassung:

1. Bei florider Rachitis findet sich eine Grundumsatzerniedrigung im Mittel von 17,5% (6 Fälle).

2. Heilende Rachitis zeigt normalen Umsatz.

3. Bei latenter und manifester Tetanie ist der Umsatz ebenfalls regelmäßig erniedrigt; im Mittel um 22% (7 Fälle). In diesem wichtigen Symptom verhalten sich also Rachitis und Tetanie nicht spiegelbildlich (*Freudenberg* und *György*), sondern gleichsinnig.

4. Diese Umsatzsenkung tritt frühzeitig ein und wird durch Vigantol frühzeitig behoben.

5. Kalk- und P-Werte im Serum können vorübergehend trotz vorhandener Umsatzsenkung schon oder noch normal sein.

6. Die Höhe des anorganischen P im Serum ist kein Maßstab für die Stoffwechselintensität.

7. Es wird die Bedeutung dieser Befunde, sowie ihre Einordnung in die Arbeitshypothese *Nitschkes* besprochen.

Literaturverzeichnis.

[1, 2, 3] Z. Kinderheilk. **52** (1932). — [4] Klin. Wschr. **1930**, Nr 32. — [5] Arch. f. exper. Path. **128** (1918). — [6] Amer. J. Physiol. **85** (1928). — [7] Erg. inn. Med. **36** (1929). — [8] Jb. Kinderheilk. **71** (1928). — [9] Z. exper. Med. **73** (1930). — [10] Handbuch der norm. u. path. Med. Bethe-Bergmann **17**, Teil 3, S. 130. — [11] Z. exper. Med. **82** (1932). — [12] Z. exper. Med. **82** (1932).

Freiburg i. Br., Univ.-Kinderklinik, Mathildenstr. 1.

Akute Ernährungsstörungen im Säuglingsalter und die Infektion des Mittelohres und des Warzenfortsatzes[1].

Von
A. S. Sokolow (Moskau).

Mit 6 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 2. August 1932.*)

II. Klinischer Teil.

Im ersten Teil dieser Arbeit konnten wir feststellen, daß die okkult verlaufenden Antritiden und Mastoiditiden häufig genug in der Säuglingsklinik — besonders bei akuten Ernährungsstörungen — zu sehen sind. So fanden wir im Jahre 1927 bei einem 478 Fälle umfassenden Material die Mastoiditis (klinisch oder bei der Sektion diagnostiziert) 56mal, also in 12% der Fälle; darunter 50 Fälle von okkulter und nur 6 Fälle (1,6%) von manifester Mastoiditis. Bei dem Material der Jahre 1928—1929, welches 1089 kranke Kinder umfaßte, konnte man eine Antritis bzw. Mastoiditis 140mal, d. h. in 12,8% der Fälle feststellen; in 125 Fällen war es ein okkulter Prozeß, so daß auf manifeste Fälle etwa 1,3% der gesamten Zahl von Kranken entfiel. In der Gruppe von akuten und subakuten Ernährungsstörungen nahm die Zahl von okkulten Antritiden und Mastoiditiden bedeutend zu, so daß sie im Sommer etwa 30% sämtlicher Krankheitsfälle erreichte. Diese Prozesse verursachen eine enorme Mortalität sogar bei darmgesunden Kindern — nicht weniger als in 50%, häufig bis in 90—100% der Fälle.

Diese Tatsachen sind für die Bewertung dieser Krankheitsform maßgebend und veranlassen uns, die Fragen der Diagnostik und Therapie derselben näher zu betrachten.

Unsere Kenntnisse über das klinische Bild und den Verlauf okkulter Mastoiditisformen im frühesten Kindesalter sind sehr mangelhaft. Die Otologen haben einige — zwar unsichere — diagnostische Anhaltspunkte vorwiegend otologischen Charakters festgelegt. Doch fehlen sehr oft auch diese spärlichen Symptome, und dann wird die Diagnostik zu einer wirklich ungemein schwierigen Aufgabe. Die Ursache liegt hauptsächlich darin, daß bei ganz unbestimmten lokalen Befunden und bei Fehlen aller äußeren Veränderungen seitens des Warzenfortsatzes

[1] S. Z. Kinderheilk. **53**, H. 4.

Symptome allgemeinen Charakters dominieren, welche die Aufmerksamkeit des Arztes eher vom Ohre ablenken. Daher bleibt die Mehrzahl von okkulten Antritiden und Mastoiditiden verkannt oder wird nur bei der Autopsie entdeckt.

Im Laufe der Jahre 1927—1929 haben wir Antritis und Mastoiditis bei 196 sich in der Klinik befindenden Kindern gefunden. Darunter waren 9 Fälle von manifester chronischer Mastoiditis-Tbc., 12 Fälle von akuter manifester Mastoiditis und 175 Fälle von okkulter Antritis und Mastoiditis (bei der klinischen Untersuchung, Operation oder Autopsie festgestellt). Es zeigte sich aber, daß die Mehrzahl der Krankheitsgeschichten lückenhaft und für die wissenschaftliche Bearbeitung ungeeignet sind; wir waren daher gezwungen, uns mit 97 vollständig untersuchten und lange beobachteten Fällen zu begnügen; außerdem fügten wir noch 10 Fälle von akuter manifester Mastoiditis hinzu.

Es sei zuerst diese letzte Gruppe betrachtet; dieses jedenfalls viel zu kleine Material kann jedoch zum Vergleich mit der I. Gruppe benutzt werden.

Nach dem Alter verteilen sich die mit manifester Mastoiditis aufgenommenen Kinder folgendermaßen:

0—3 Monate . . .	1 Fall	9—12 Monate . . .	3 Fälle
3—6 Monate . . .	2 Fälle	1—2 Jahre . . .	2 Fälle
6—9 Monate . . .	1 Fall	2—3 Jahre . . .	1 Fall

Verteilung nach dem Aufnahmemonat:

Monate:	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Fälle:	2	2	1	2	1	—	—	—	—	—	1	1

d. h. alle Fälle entfallen auf die Frühjahr- und Wintermonate.

In der Anamnese konnte man bei den meisten Kindern keine besonders belastende Momente feststellen. Es wurde nur notiert: Tbc. beim Vater 1mal, Tbc. der Mutter 1mal, Tbc. und Alkoholismus beim Vater 1mal, eine große Mortalität in 1 Familie.

Die Lebensbedingungen der Eltern waren im allgemeinen bei allen Kindern keine schlechten. Die Ernährung wurde im allgemeinen richtig durchgeführt; nur in 2 Fällen war ein vorzeitiger Übergang zur Zwiemilchernährung und in 2 weiteren vorzeitiges Abstillen (am 1. und am 3. Lebensmonate) zu verzeichnen.

Fast sämtliche Kinder entwickelten sich im großen und ganzen gut und haben keine ernsthaften Erkrankungen überstanden.

Die Mehrzahl der Kinder wurde später als am 6. Krankheitstag in die Klinik eingeliefert, und zwar:

am 1. bis 3.	Krankheitstag	2 Kinder
„ 6. „ 10.	„	3 „
„ 10. „ 15.	„	3 „
Später		2 „

In 9 Fällen hatten wir banale Mastoiditis, die sich bald nach einem chronischen Ohrenfluß (2 Fälle), bald nach einer akuten Mittelohrentzündung (7 Fälle) entwickelte. Der 10. Fall aber verdient besondere Beachtung.

Fall 1. Knabe M. M., $5^1/_2$ Monate alt. Aufgenommen am 20. XI. 1929. Seit 12 Tagen krank: Durchfall mit Fieber bis zu 38° und Gewichtssturz. Anamnese o. B. Ungestörte Entwicklung an der Brust. Status: Gewicht 4100 g. Bewußtsein klar. Haut blaß, am Rücken etwas ödematös. Rachen hyperämiert. Herz, Lungen o. B. Kein Durchfall, kein Erbrechen. Starker roter Dermographismus. Die Extremitäten leicht hypertonisch. Allgemeinzustand nicht schwer. Ohr o. B. Harn: Eiweiß 0,099, Erythrocyten, 20—30 Leukocyten und 2—3 epithel. und

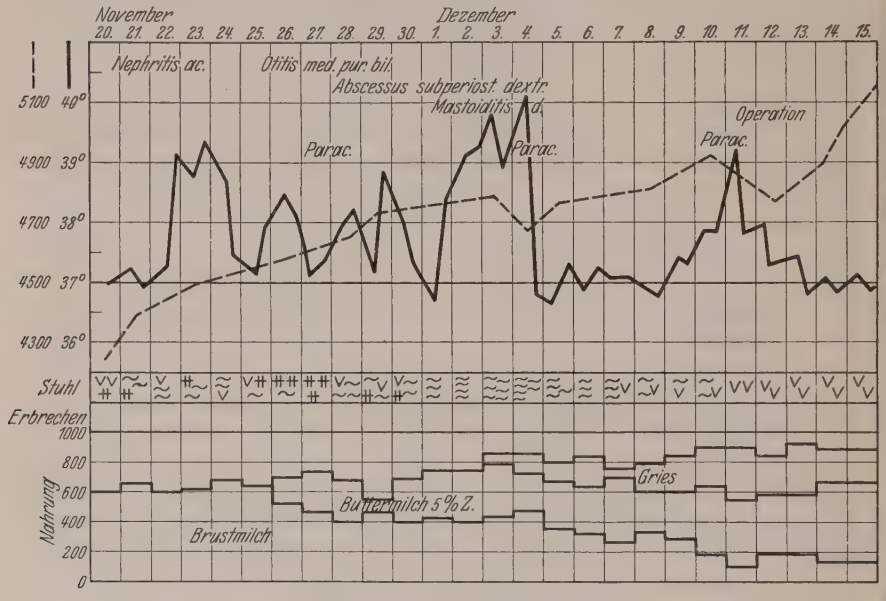


Abb. 1.

körnig. Zylinder in jedem Gesichtsfeld; verfettetes Nierenepithel. Blut: Leukocytose 7300, Neutr. 41% (Sg. 33, St. 5, J. 3), Mo. 7, Ly. 53. Diagnose: Nephroso-Nephritis aus unklarer Ursache. Temperatur blieb immer erhöht, Gewicht fiel jedoch nicht ab. Otoskopie am 25. XI.: trübe M. t. rechts. Rigidität unverändert. Stühle N, kein Erbrechen. Blut am 27. XI.: Leuk. 16800, Neutr. 48% (Sg. 36, St. 16, J. 2), Mo. 8, Ly. 40. Harn ohne Besserung. Am 29. XI. ödematöse Schwellung und Rötung hinter dem rechten Ohre. Otoskopie: Hyperäm. M. t., Herabhängen der oberen hinteren Wand des äußeren Gehörganges; Paracentese-Eiter. Diagnose: rechtsseitige Mastoiditis. Antrotomie am selben Tag. Befund: großer Periostalabsceß, fistulöser Gang ins Knochengewebe, umfangreiche Zerstörung des Warzenvorsatzes. Glatter Verlauf. Temperatur kam zur Norm und Erscheinungen der Nephroso-Nephritis verschwanden sehr bald nach der Operation. Blut am 5. XII.: 12000 Leukocyten, Neutr. 38% (Sg. 22, St. 15, J. 1), Mo. 10, Ly. 50. Am 15. XII. gesund entlassen (Abb. 1).

Der beschriebene Fall steht an der Grenze einer manifesten und einer okkulten Mastoiditis; die augenscheinlichen Mastoiditissymptome traten spät ein, nach einer Periode allgemeiner toxischer Erscheinungen: Fieber, Hirnreizung, Nephrosonephritis. Der Durchbruch des Eiters erfolgte jedoch auch in diesem Falle.

Ungeachtet der bedeutenden lokalen Veränderungen (Zerstörung des Knochens, Epiduralabsceß) verliefen fast alle Fälle nicht schwer und der Allgemeinzustand litt in der Mehrzahl der Fälle nur wenig. Das ist wohl dadurch zu erklären, daß der unter Druck stehende Eiter bald nach außen durchbricht. Von 10 Fällen zeichneten sich nur 2 durch einen schwereren Verlauf aus und gingen mit Hirnerscheinungen: Nakkensteifigkeit, Tremor, Hyperästhesien, Kernig, einher; in einem weiteren Falle, wo das Kind zugrunde ging, waren Erscheinungen von eitriger Meningitis vorhanden. In allen übrigen Fällen waren keine Symptome von seiten des Nervensystems zu finden. Auch Dyspepsie und Erbrechen spielten keine große Rolle in der Symptomatologie: nur in einem Falle entwickelte sich das Bild einer schweren hämorrhagischen Colitis, wahrscheinlich parenteralen Ursprungs.

Alle 10 Kranken wurden operiert; in einem Falle war es eine einfache Eröffnung des subperiostalen Abscesses, in allen übrigen Antrotomie. Bei der Operation fand man Eiterung verschiedenen Grades in den Zellen des Antrums und des Warzenfortsatzes, zuweilen auch Knochenzerstörungen, und in 2 Fällen Epiduralabscesse. In 8 Fällen war die Affektion rechtsseitig; in keinem Falle war sie beiderseitig lokalisiert.

Der Postoperationsverlauf war verschieden. 8 Fälle verliefen ganz leicht, 2 dagegen schwer (hohes Fieber, Trübung des Bewußtseins, Enterocolitis, Pneumonie usw.). Ein Kind starb, wobei bei der Autopsie eine purulente Meningitis (in der Aussaat Gr.-Diplokokken und Gr.-Stäbchen), purulent-hämorrhagische Pleuritis, multiple Lungenabscesse, Nephrosonephritis und rechtzeitige Otitis und Mastoiditis mit Nekrose des Schläfenbeines und Phlegmone, d. h. das Bild einer Septicopyämie gefunden wurde.

Es schien mir von Bedeutung, den Blutstatus zu studieren.

Bei der Untersuchung des weißen Blutbildes im Laufe einer Mastoiditis beim Erwachsenen kam *Jachontow* zu dem Schlusse, daß bei der Entstehung einer Mastoiditis nach Grippe das Blut eine mäßige Neutrophilie oder eine sie kompensierende starke Leukocytose mit starker Kernverschiebung zeigt. Bei der Genesung kehrt alles zur Norm zurück. Wenn bei der Mastoiditis noch keine eitrige Durchtränkung der Umgebung oder keine intrakranielle Komplikation stattfindet, so ist der Höhe der Leukocytose keine besondere Bedeutung beizumessen. Bei manifester Mastoiditis war die Leukocytose in *Jachontows* Fällen etwa

in 71%, die Neutrophilie in 26% und Kernverschiebung in 50% der Fälle vorhanden. *Perekalin* fand, daß die Mastoiditis der Erwachsenen gewöhnlich durch eine mäßige Leukocytose und starke Neutrophilie begleitet wird. Nach *Urbantschitsch* ist bei der Diagnostik einer Knochenaffektion bei der Otitis media der Grad der Neutrophilie und nicht die Höhe der Leukocytose maßgebend. Gy. *Sóltan v. Rokay* untersuchte 119 Kinder und fand eine große Labilität des Blutes. Wenn die Linksverschiebung weniger als 10% beträgt, so kann die Möglichkeit einer akuten Otitis media im allgemeinen ausgeschlossen werden; eine Verschiebung über 15% spricht eher für eine Otitis. Auf Grund des Blutbildes ist die septische Otitis von einer gewöhnlichen schweren Otitis nicht zu unterscheiden. An Hand eines 190 Fälle umfassenden Materials von otogenen Komplikationen bei Kindern hält es *Glasschieb* für möglich, die Diagnose bis zu einem gewissen Grade auf dem von ihm vorgeschlagenen Index zu begründen, welcher das Verhältnis von Jg. und St. zu Sg. darstellt. Bei 72 Fällen von Mastoiditis stellte *Glasschieb* folgendes fest: a) Prozent von Eo = N, Index = 1 : 10 bis 1 : 8; in den Zellen des Warzenfortsatzes sind dabei nur Granulationen und kein Eiter. b) Prozent von Eo = 0, Index = 1 : 3 bis 1 : 2, Eiter und Granulationen in den Zellen. c) Prozent von Eo = 3—6, Index = 1 : 3 bis 1 : 2, Eiter perisinuös.

Bei unseren 10 Kranken schwankte Hb. zwischen 57 und 65, die Zahl der Erythrocyten von 4,2 Mill. bis zu 5,2 Mill. In einigen Fällen war eine starke (bis zu 25000) Leukocytose und eine mäßige Neutrophilie ohne oder mit nur geringer Kernverschiebung vorhanden; in anderen, umgekehrt, war eine starke (bis zu 40%) Verschiebung zu verzeichnen, wobei vom klinischen Standpunkte in beiden Fällen kein besonderer Unterschied im Verlaufe zu sehen war. In 3 Fällen konnten wir beobachten, wie das einer unkomplizierten Otitis entsprechende Blutbild (keine Leukocytose und mäßige Neutrophilie ohne Kernverschiebung) sich bei der Entstehung einer Mastoiditis änderte (ausgesprochene Leukocytose und starke Verschiebung bei mäßiger Neutrophilie). In 2 Fällen konnte man bei akuter Mastoiditis eher eine Leukopenie ohne Verschiebung sehen. Wir hatten also bei den manifesten Mastoiditiden kein eindeutiges Blutbild; man kann nur sehr allgemein sagen, daß wir häufiger eine höhere Leukocytose und mäßige Neutrophilie mit Kernverschiebung über 20% auftreten sahen.

Der Index *Glasschiebs* war folgender: 1mal 1 : 53; 2mal 1 : 4, 7mal 1 : 1 bis 1 : 2,5. Hier also auch keine Eindeutigkeit. In der Postoperationsperiode kehrte das Blut zur Norm nur sehr langsam zurück.

Die bakteriellen Befunde in der Aussaat aus der Wunde waren bunt und unterschieden sich im wesentlichen nicht von denen aus dem Nasen-Rachenraume.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß dort, wo der Durchbruch des Eiters unter das Periost erfolgte, der Krankheitsverlauf im allgemeinen mild war und auch in schweren Fällen fast immer zur Genesung führte.

Anders verhielt sich aber die Sachlage in der Gruppe, wo Antritis und Mastoiditis okkult blieben.

Alter bei der Aufnahme in die Klinik.

0—3 Monate	14 Kinder	9—12 Monate . . .	17 Kinder
3—6 „	33 „	1—2 Jahre	5 „
6—9 „	28 „		

Aus Abb. 2 ersehen wir, daß die Kurve der Frequenz der der Sommerdiarrhöen (siehe den 1. Teil der Arbeit) im großen und ganzen parallel verläuft.

Abb. 2.

In der Familienanamnese konnte man folgendes feststellen: Tbc. beim Vater in 6, bei der Mutter in 5 Fällen; Alkoholismus: beim Großvater oder bei der Großmutter und bei beiden Eltern 9mal, bei beiden Eltern 5mal und nur beim Vater 10mal. Andere Abweichungen:

Kongenitaler Herzfehler	1 mal	bei der	Mutter
Infantilismus	1 „	„ „	„
Epilepsie und psychische Erkrankungen . .	3 „	„ „	„
Neurasthenie	5 „	„ dem	Vater
Neurasthenie	6 „	„ der	Mutter
Große Kindersterblichkeit in der Familie . .	8 „		

Wir sehen also, daß die Kinder erblich mehr oder wenig belastet waren: ziehen wir nur die Fälle von Alkoholismus und Epilepsie in Betracht, so ergibt sich, daß diese Fälle 27,5% ausmachen.

Über die Konstitution unserer Kranken können wir ferner aus folgenden Angaben schließen:

Frühgeburten	11 Fälle = 11,7%	viel höher als durchschnittliche Zahlen
Zwillinge	3 „ = 3,0%	
Angeborene Schwäche (Hypoplasie, angeborene Mißbildungen u. a.)	10 „	
Bei der Geburt unter gewichtige Kinder	14 „	

Ein Teil der Kinder war also als konstitutionell minderwertig anzusehen.

Die allgemeine Entwicklung vollzog sich nur bei etwa einer Hälfte der Kinder ungestört; bei den übrigen Kindern (39 Kinder = 55,6%) blieb die Entwicklung aus verschiedenen Gründen bis zu einem gewissen Grade zurück.

Was die Ernährungsart der Kinder anbetrifft, so war

in 30 Fällen . . . . . frühzeitiges Absetzen von der Brust
„ 26 „ . . . . . frühzeitiger Übergang zu Zwiemilchern
und „ 35 „ . . . . . regellose Fütterung

zu verzeichnen.

Auch bei okkult verlaufenden Mastoiditiden erfolgte die Aufnahme der Kinder in die Klinik nicht an den ersten Krankheitstagen, und zwar:

von 1— 3 Krankheitstagen . .	6 Kinder	bis zum 6. Krankheitstag insgesamt 9 Kinder
„ 3— 6 „ . .	3 „	
„ 6—10 „ . .	26 „	bis zum 15. Krankheitstag insges. 15 Kinder
„ 10—15 „ . .	25 „	
Später	24 „	

Die initialen Formen der Krankheit kamen also relativ selten zur Beobachtung; über die Symptomatologie dieser Formen schlossen wir häufig nur aus den anamnestischen Angaben.

Wir sind selbstverständlich in keiner Weise berechtigt, die Erscheinungen, welche dem bei der Aufnahme in die Klinik erhobenen Syndrom vorhergingen, aprioristisch in kausalen Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer Mastoiditis occulta zu stellen. Die nachstehenden Darlegungen sind daher nicht als Symptomenbild einer okkulten Mastoiditis, sondern als das einer ungemein schweren toxischen Dyspepsie zu betrachten, im Laufe derer sich die Mastoiditis occulta entwickelte.

Das Grundsymptom war Durchfall, dann Erbrechen. Der Durchfall, als erstes Symptom, wurde in 71 Fällen notiert; in 17 Fällen entwickelte er sich bald nach Beginn der Erkrankung. Erbrechen war in 78 Fällen vorhanden, darunter 36mal als erstes Symptom. Das Fieber konnte man als Erstsymptom nur 18mal beobachten; in allen Fällen waren auch grippale Erscheinungen vorhanden. In 3 Fällen verlief die Grippe fieberlos. In allen diesen Fällen mit grippalem Anfang trat gleichzeitig Durchfall und etwas später Erbrechen auf.

Wie schwer es ist, die nächste Ursache einer akuten Säuglingsdyspepsie aus der anamnestischen Angabe zu erkennen, ist zur Genüge bekannt. Ohne hier in die Frage einzugehen, inwieweit die vorangegangenen Faktoren mit der akuten Dyspepsie in kausalen Zusammenhang gebracht werden können, sei hier nur gesagt, daß der uns interessierende Symptomenkomplex unmittelbar nach einer der folgenden Erkrankungen auftrat:

Grippe bei der stillenden Mutter	2mal
Parenterale Infektion beim Kinde: Grippe	21 „
Erysipel	1 „
Masern und Pneumonie	2 „
Pneumonie	2 „
Daneben auch: Übergang zur Zufütterung	4 „
Übergang zur künstlichen Ernährung	6 „
	38mal

Die parenterale Infektion schien also in 27% der Fälle eine Rolle gespielt zu haben. In den übrigen 59 Fällen blieb die nächste Ursache der Dyspepsie ganz im Dunkeln.

In manchen Fällen brach Dyspepsie plötzlich mit Krämpfen und anderen Hirnerscheinungen aus.

Bei der Aufnahme des Kindes in die Klinik imponierte das Krankheitsbild gewöhnlich als eine ungemein schwere Dyspepsie mit Erbrechen, starker Exsiccose, fast immer mit Hirnreizung und Verfall. In 60 Fällen von 97 = 60,2% konnte man dabei Toxikose notieren (toxische Dyspepsie, Enterocolitis); in 21 Fällen war dasselbe Bild ohne toxische Erscheinungen, in 5 Fällen subakute oder chronische Dyspepsie und in 2 Fällen eine nichttoxische Colitis vorhanden. Dyspeptische Erscheinungen fehlten bei der Aufnahme nur in 9 Fällen; der Symptomenkomplex bestand aus starker Blässe, Gewichtsturz und allgemeiner Vergiftung mit Erscheinungen von Hirnreizung; die vorläufige Diagnose schwankte daher zwischen einer Meningoencephalitis und einer Sepsis unklarer Natur. Die evtl. Komplikationen (Pneumonie, Meningitis, Pyelitis u. a.) erschwerten noch in höherem Maße die Diagnosestellung.

Die Ohren wurden in der Regel durch einen in der Pathologie von Säuglingen erfahrenen Spezialisten gleich nach der Aufnahme des Kindes in die Klinik untersucht. Es wurde dabei ein eitriger Ohrenfluß 29mal gefunden; 55mal schien das Trommelfell ganz normal zu sein; eine geringe Hyperämie oder eine Trübung des Trommelfelles war 79mal vorhanden. Daraus folgt, daß etwa in 70% der Fälle (134 Ohren von 194) der Otologe bei der Otoskopie keinen Anlaß zur Vermutung eines eitrigen Prozesses im Mittelohre und im Warzenfortsatze fand. In 31 weiteren Fällen fanden sich otoskopische Zeichen eines Exsudates im Mittelohre: stärkere und dauernde Hyperämie, Vorwölbung des Trommelfelles usw.

Seitens des Warzenfortsatzes konnten Veränderungen in keinem Falle nachgewiesen werden. Die tägliche Erfahrung hat uns jedoch allmählich gelehrt, die okkult verlaufenden Prozesse im Warzenfortsatz unter Umständen auch ohne rein-otologische Symptome richtig zu erkennen; so konnten wir in der letzten Zeit die richtige Diagnose sehr frühzeitig, d. h. schon beim Eintritt des Kindes in die Klinik, 26mal stellen.

Wegen der Unsicherheit des otoskopischen Bildes bei den kleinen und heruntergekommenen Säuglingen wurde in allen Fällen — sogar bei dem anscheinend normalen Trommelfell — die Parazentese ausgeführt. Dabei stellte es sich heraus, daß bei normalen otoskopischen Bildern die Parazentese 6mal Eiter und 4mal seröse Flüssigkeit ergab; bei der Hyperämie des Trommelfells wurde 18mal Eiter und 6mal seröse Flüssigkeit entleert; bei Trübung des Trommelfells wurde 6mal Eiter erhalten. Man muß betonen, daß in vielen Fällen, wo kein Eiter bei der Parazentese erhalten wurde, wir keineswegs mit Sicherheit auf das Intaktbleiben des Antrums und des Warzenfortsatzes schließen konnten. In der Literatur finden wir genug Hinweise, daß fast bei jeder Mittelohrentzündung auch die Zellen des Antrums in Mitleidenschaft gezogen werden (*Göppert, M. Meyer* u. a.); durch die entzündliche Schwellung der Schleimhaut des Antrums und des Mittelohres kann die sehr enge Kommunikation zwischen den beiden Höhlen unterbrochen werden; die Mittelohrentzündung kann dabei ganz zur Heilung gebracht werden, während die vom Mittelohr abgetrennte Eiteransammlung im Antrum noch lange besteht.

Dieser Umstand kann meines Erachtens eine große Bedeutung gewinnen. Es wird auf diese Weise verständlich, warum eine frühzeitige Parazentese und anscheinend günstige Bedingungen für den Eiterabfluß nicht zur Heilung führen und nicht die Entwicklung einer Antritis oder Mastoiditis vorbeugen. Ferner birgt solch ein eitriger Herd eine große Gefahr in sich, indem er ständig mit einer Exacerbation des Prozesses droht.

Die Schwellung der Lymphdrüsen im Bereiche des Mastoids besitzt beim gleichzeitigen Vorhandensein einer Rhinopharyngitis keine Beweiskraft; bei normalem Nasen-Rachenraume konnte weder Vergrößerung kleiner Lymphdrüsen der A. carotis entlang (*Vesselle*), noch Drüsenschwellung vor dem Tragus oder an der Spitze des Proc. mastoideus in unseren Fällen diagnostische Hilfe leisten. Dasselbe galt auch für das periauriculare Ödem, dessen diagnostische Bedeutung bei schweren Otitiden von *Vesselle* hervorgehoben worden ist. Derselbe Autor beschrieb noch 2 Symptome von schwerer Otitis media bei hypotrophischen Säuglingen: 1. wachsartige Blässe der Haut an der inneren Oberfläche der Ohrmuschel und 2. ein Symptom, das man nur bei ganz kleinen Kindern findet; es besteht darin, daß die dünnen Haare, die gewöhnlich die Gegend des Warzenfortsatzes bedecken und immer eine schräge Stellung zur Haut behalten, sich bei der Mittelohrentzündung heben und mehr senkrecht stehen. Beide Symptome, die jedenfalls das scharfe Auge der französischen Kollegen verraten, vermochten jedoch in keinem Falle die Diagnose zu unterstützen. Einige andere Symptome, z. B. dasjenige von *Halle* (abwechselnde Rötung und Erblassen des Gesichtes),

von *Meissner* und *Pin* (kontralaterales Saugen), von *Kishi* (Zahnknirschen und lebhafte Kaubewegungen des Unterkiefers) u. a. erwiesen sich auch als wenig brauchbar.

Wenn somit die direkten Ohrensymptome uns sehr oft im Stiche lassen, so muß nach indirekten Symptomen gesucht werden. Diese können am besten bei der Beschreibung des Krankheitsbildes erfaßt werden.

Bei der ersten Untersuchung findet man gewöhnlich das Kind in einem schweren Zustande; es liegt in Prostration da oder ist im Gegenteil stark aufgeregt; das Bewußtsein ist sehr häufig getrübt. Fast immer fällt ein sehr charakteristischer Gesichtsausdruck auf, welcher mit dem

Abb. 3.

Abb. 4.

bei sog. alimentärer Intoxikation durchaus nicht identisch ist: ängstlich zusammengekniffene oder umgekehrt stark aufgerissene Augen, ängstlich gespannter Gesichtsausdruck, den man mit dem Gesichte eines Menschen vergleichen kann, der mit Angst auf einen plötzlichen Schlag von hinten wartet (s. Abb. 3, 4).

Seitens der oberen Luftwege sieht man häufig Husten, Schnupfen, Hyperämie des Rachens, was von einer Grippe zu sprechen veranlaßt. Die Zunge ist gewöhnlich belegt, die Mundschleimhaut gerötet und trocken, die Haut graublaß, an den Extremitäten cyanotisch gefärbt, das Fettpolster ist sehr vermindert und der Turgor herabgesetzt. Sehr oft erscheint die Haut pastös oder etwas ödematös, so daß der Druck mit der Fingerkuppe eine leichte Delle, besonders an der Brust und am Rücken, hinterläßt.

Wie gesagt, ist das Erbrechen eines der kardinalen Symptome. Es entsteht wiederholt nach jeder Nahrungseinnahme unabhängig von ihrer

Menge, häufig sogar nach minimalen Wassergaben, und ist hartnäckig und quälend. Alle diätetischen Maßnahmen sowie auch Magenspülung bleiben vollkommen erfolglos; daraus kann man mit Wahrscheinlichkeit auf den vorwiegend zentralen Charakter des Erbrechens schließen.

Seitens der Lungen sieht man gewöhnlich banale Erscheinungen: große Atmung, acidotische Lungenblähung, mäßige Bronchitis usw. Es fällt auf, daß die Brochitiden und Pneumonien manchmal einen schleichenden Verlauf annehmen und nur mit der Besserung der Ohrenaffektion verschwinden. Ähnliche Beobachtungen wurden schon im Jahre 1868 von *Wreden* gemacht. *Renaud* beschreibt das folgendermaßen: „ein langdauernder Durchfall oder eine Pneumonie im Laufe einer Otitis kommen manchmal nicht zum vollständigen Verschwinden; sie exacerbieren von Zeit zu Zeit: die Temperatur gibt neue Zacken, es tritt ein neuer pneumonischer Herd hervor oder die Stühle werden häufiger; nach wenigen Tagen gehen diese Erscheinungen zurück, um bald wieder aufzuflackern. Die Ursache liegt in einer okkulten eitrigen Mittelohr- oder Warzenfortsatzentzündung. Nach *Mc Kim Marriott* verursacht eine okkulte Mastoiditis einen chronisch-rezidivierenden Verlauf der Bronchitis, weshalb sie einen Tuberkuloseprozeß simulieren kann. Diese Meinung findet ihre Bestätigung auch in den Arbeiten von *Coates* und von *Königsberger* und *Mussliner*. Die Antrotomie soll sowohl das Ohr wie auch die Lunge rasch zur Heilung bringen. Unser diesbezügliches Material kann hier nicht erörtert werden".

Die Leber ist auf der Höhe der Erkrankung meist palpabel, die Milz dagegen nur selten.

Von seiten der Nieren kommt gewöhnlich Oligurie, manchmal auch fast vollkommene Anurie zur Beobachtung (Wasserverlust). Der Harn erweist sich bei der Untersuchung normal oder enthält die für eine infektiös-toxische Nierenschädigung charakteristischen Elemente. Bei der bakteriologischen Untersuchung des Harnes findet man nicht selten gewöhnliche Colistämme.

Gehen wir nun zum Blutbilde über. Wir besitzen 61 Blutuntersuchungen, welche gewöhnlich gleich nach dem Eintritt des Kindes in die Klinik und dann 1—3mal im Laufe der Krankheit ausgeführt wurden. Das rote Blut zeigt in der Regel das banale Bild einer Anämie, welche häufig durch die Bluteindickung (Wasserverlust) verschleiert wird. Das weiße Blutbild ist gewöhnlich viel komplizierter. Zwecks besserer Anschaulichkeit haben wir sämtliche Fälle in 3 Gruppen geteilt: mit Leukopenie oder mit normaler Leukocytose; mit mäßiger Leukocytose und mit hoher Leukocytose.

Die I. Gruppe (von 6000 bis zu 10000 Leukocyten) = 8 Fälle. Darunter waren langdauernde und auch frische Fälle mit Mastoiditis. Mit Ausnahme von 2 Fällen war hier keine hohe Neutrophilie zu sehen:

19—38%; die Zahl der Lymphocyten war dagegen häufig sehr hoch, und zwar bis zu 72%, was scheinbar für einen günstigen Verlauf spricht; das Vorhandensein einer starken neutrophilen Kernverschiebung nach links (30—60%) stand dennoch mit dieser Annahme in schroffem Gegensatz und veranlaßte eine schlechte Prognose zu stellen. In der Tat starben alle Kinder dieser Gruppe.

Die II. Gruppe (von 10000 bis zu 20000 Leukocyten) = 28 Fälle. Hier war die Neutrophilie gleichfalls mäßig und die Lymphocytose relativ hoch — bis zu 68% in einzelnen Fällen; dabei sah man eine beträchtliche Linksverschiebung der Neutrophilen, manchmal bis zu 92%. Aus dieser Gruppe genasen 3 Kinder — zwar alle mit einer Neutrophilie von 16 bis zu 48% mit Kernverschiebung nicht über 30%. Eine besonders hohe Neutrophilie wurde dort beobachtet, wo es sich um pyämische Erscheinungen handelte (purulente Meningitis, Empyem, abscedierende Pneumonie, Nierenabscesse u. a.).

Die III. Gruppe (von 20000 bis zu 37000 Leukocyten) = 25 Fälle, zeichnete sich durch viel höhere Neutrophilie (55—87%) und geringere Linksverschiebung (meist 30—40%, vereinzelt 50—70%) aus. Eine Ausnahme bilden 2 Fälle, wo die Neutrophilie 28 und 38% ausmachte, und 4 weitere Fälle mit Kernverschiebung um 5—13%. Die niedrigere Linksverschiebung gestattete jedoch keine günstigere Prognose: fast alle Kinder dieser Gruppe starben, mit Ausnahme von 3, bei welchen eine starke Neutrophilie und Linksverschiebung von 33 bis zu 48% beobachtet wurde.

Wir haben auch *Glassschiebs* Index in 51 Fällen von okkulter Mastoiditis ausgerechnet. In 6 Fällen, wo die Kinder genasen, war der Index 1 : $1^1/_2$ bis 1 : 3, in 45 letalen Fällen war das Bild wie folgt:

Index 1:17 (d. h. sehr wenig St.- und J.-Formen) . . .	1	Fall
„ 1:4—1:7,5 (d. h. wenig St.- u. J.-Formen)	9	Fälle
„ 1:3 (die von *Glassschieb* für Mastoiditis purulenta angegebenen Verhältnisse)	2	„
„ 1:2—1:2,5	14	„
„ 1:1—1:$1^1/_2$ (d. h. sehr viel St.- und J.-Formen) .	9	„
„ $1^1/_2$:1—3:1 (d. h. sehr viel St.- und J.-Formen) .	8	„
„ $7^1/_2$:1—12:1	2	„

Etwa in der Hälfte der Fälle (23) schwankte also der Index von 1 : $2^1/_2$ bis zu 1 : 1, was auf eine enorme Linksverschiebung hinwies. Das ganze Blutbild spricht für eine sehr schwere infektiös-toxische Einwirkung auf das hämopoetische System, und zwar im Sinne eines akuten oder subakuten septischen bzw. septico-pyämischen Prozesses. Es ist klar, daß die Blutuntersuchungen höchstens zur Unterstützung der Diagnose und nicht zur Prognosestellung herangezogen werden können.

Außer den schon erwähnten initialen Krämpfen und Erbrechen sind von seiten des Nervensystems fast immer noch eine ganze Reihe

von Symptomen vorhanden. Eines der konstantesten Symptome ist die muskuläre Rigidität. Sie tritt nur selten beim Beginn der Krankheit auf und entwickelt sich allmählich im Laufe derselben. Bei unseren Kranken konnte die Rigidität bei etwa 50% festgestellt werden: im Laufe der Krankheit entwickelte sie sich fast bei sämtlichen Kindern. In 24 Fällen handelte es sich um eine allgemeine Rigidität des ganzen Körpers; das Kind erschien dabei ausgestreckt und steif; die Beine waren auch gestreckt oder im Knie tonisch gebeugt; die Muskeln waren beim Tasten gespannt und zeichneten sich wulstartig unter der Haut ab. Eine allgemeine Rigidität geringeren Grades sowie auch partielle Rigidität (obere, untere Extremitäten, Nacken) wurde bei 62 Kranken gefunden. Die rigiden oberen Extremitäten nahmen dabei oft eine eigenartige Stellung ein, die ich etwa als „Kapellmeisterhandstellung" bezeichnen möchte. Dies ist in der Rückenlage des Kindes besonders deutlich ausgeprägt: die Arme sind im Ellenbogen bis auf etwa einen rechten Winkel gebeugt, die Ellenbogen sind in den Körper gepreßt oder etwas abduziert und die Hände befinden sich in der Stellung wie bei einem Kapellmeister (s. Abb. 5). Die Ähnlichkeit wird noch größer dadurch, daß bei einem leichten Schlage gegen die Finger der sich in erwähnter Stellung befindenden Hand in ihr tremorartige Schwingungen entstehen, welche der Armbewegung eines Dirigenten sehr ähneln. Die Schwingungen erlöschen allmählich.

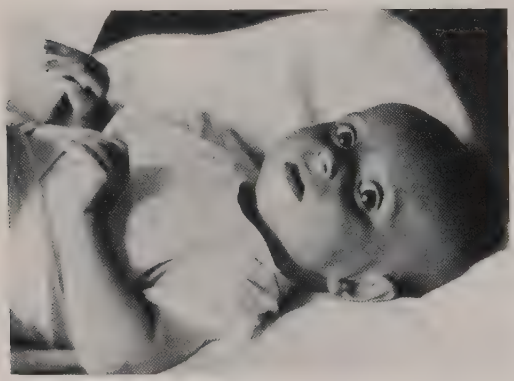


Abb. 5.

Aus verständlichen Gründen war es schwer zu entscheiden, ob das Kernigsche Symptom in den mit Rigidität der unteren Extremitäten einhergehenden Fällen vorhanden war; dort aber, wo die Rigidität geringfügig war oder ganz fehlte (bei Beginn der Erkrankung), wurde Kernig sehr häufig beobachtet (etwa in 65%).

Wie ist das Phänomen der allgemeinen muskulären Rigidität und Kernigsches Symptom zu deuten?

Das Mittelohr ist von der mittleren Schädelgrube nur durch eine sehr dünne Knochenwand abgetrennt. Auf dem Tegmen Tympani finden sich zuweilen sehr feine Öffnungen, die die Paukenhöhle mit dem Schläfenlappen des Gehirns unmittelbar verbinden (*Kullbach*, *Hyrtl*,

Retzius u. a., zit. nach *Trutnew*). Foramen ovale, Foramen rotundum, Meatus acusticus internus sind die Bahnen vom Mittelohre und vom Warzenfortsatze zum Gehirn. Es ist auch eine andere Verbindung möglich, und zwar durch das Gefäßsystem: ein kleiner, in die Sutura petrosquamosa durchdringender Zweig der Art. meningea media (bei ganz kleinen Kindern ist diese Naht noch nicht geschlossen) (zit. nach *Trutnew*). In diesen anatomischen Verhältnissen ist somit bei entzündlichen Prozessen im Mittelohre die Gelegenheit für das Zustandekommen eines meningealen Reizes mit darauffolgendem Symptom von Kernig gegeben. *Kernig* selbst veröffentlicht einen Fall von chronischer Otitis purulenta bei einem Erwachsenen, wo dieses Symptom zu sehen war; die Autopsie zeigte nebst einen eitrigen Prozeß im Mittelohr auch Eiterung im Warzenfortsatze und lokale Leptomeningitis. Bei 649 Otitisfällen bei Erwachsenen sah *Trutnew* dieses Symptom in 29%, bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis zu 10 Jahren (89 Fälle) in 21%. *Passow* beobachtete dieses Symptom bei perisinuösem Absceß und Sinusthrombose; es verschwand sogleich nach einem erfolgreichen chirurgischen Eingriff. Wir sahen das Kernigsche Symptom etwa in 65% unserer Fälle. Ob es dabei um eine Hyperämie der Hirnhäute oder um Hirnreiz („Meningismus") oder um die seröse (in einzelnen Fällen vielleicht auch circumscripte eitrige) Meningitis handelte, bleibt dahingestellt.

Von anderen Erscheinungen von seiten des Nervensystems müssen Hyperästhesien und Parästhesien der Haut erwähnt werden (21 Fälle); ferner einseitiger Strabismus in 10 Fällen, „déviation conjugée" in 16 Fällen, einseitige Ptose in 3 Fällen, breit aufgerissene Augen 12mal und 4mal — auf der Höhe der Krankheit — eine eigenartige Erscheinung: krampfartiges Aufreißen des Mundes ad maximum; der Mund bleibt in dieser Stellung stundenlang, sogar tagelang und kann nicht mit Gewalt geschlossen werden. In 15 Fällen wurde Nystagmus beobachtet, der nach der Meinung von *Alexander* durch den großen Druck im Mittelohr und den Nebenhöhlen erklärt werden kann. Endlich seien noch der Zustand von Katalepsie erwähnt, welcher sub finem in 5 Fällen beobachtet wurde; verschiedene automatische Kopf- und Extremitätenbewegungen (16mal); Tremor des ganzen Körpers (3mal).

Es soll etwas eingehender die Erscheinung besprochen werden, welche unlängst von *Grünfelder* bei der Otitis media und bei den pathologischen Prozessen in der hinteren Schädelgrube beschrieben worden ist. Sie wird durch den Druck auf den Kreuzpunkt der Lambdanaht, Sutura mastoideo-occipitalis und Sutura mastoideo-parietalis (auf der inneren Schädelseite entspricht er etwa dem äußeren Teil der Sutura transversa) ausgelöst, und besteht in der fächerförmigen Spreizung der Zehen oder in der Dorsalflexion der Großzehe. Der Verf. schreibt dieser Erscheinung die Bedeutung eines Frühsymptomes zu, was teilweise in

der Arbeit von *Hilde Rothe* seine Bestätigung findet. *Grünfelder* betont den ganz verschiedenartigen Entstehungsmechanismus seines Reflexes; er ist ein auf dem Wege der Bahnung ausgelöster Reflex von seiten des Vestibularis bzw. des Labyrinthes und weist auf eine über den Schwellenwert erhöhte Spannung der Muskulatur der Zehen hin.

Bei mehr als der Hälfte unserer Fälle prüften wir dieses Symptom und fanden, daß es tatsächlich sehr oft zu sehen ist; doch ist es nicht nur beim Drucke an einem bestimmten Punkt des Schädels, sondern auch bei der passiven Streckung der rigiden Beinchen des Säuglings, beim Berühren der Beinchen und spontan beim Beklopfen der Oberfläche, auf der das Kind liegt, auslösbar. Daraus schließen wir, daß diese Erscheinung kaum als Symptom einer Otitis in engem Sinne anzusehen ist.

Bei 23 Kindern mit den beschriebenen nervösen Erscheinungen wurde die Lumbalpunktion ausgeführt. In allen Fällen war die Flüssigkeit wasserklar und bildete beim Stehen kein Gerinnsel; bakteriologisch war sie immer steril mit Ausnahme von 2 Fällen, wo spärlicher Streptokokkenwuchs zu sehen war. In 3 Fällen war der Druck deutlich erhöht. In 19 Fällen war die Cytose normal, in 4 übrigen wurde dagegen eine kleine Vermehrung der Zellen beobachtet — bis zu 12 in einem Ges.-Felde. Der Eiweißgehalt schwankte von 0,09 bis zu 0,9%. Die Globulinreaktionen fielen folgendermaßen aus:

Nonne-Apelt	++ 4mal,	+ 12mal,	— 7mal,
Pandy	++ 2mal,	++ 14mal,	— 7mal.

Liquor wurde meist auf der Höhe der Erkrankung und nur einmal entnommen.

Ohne auf die vielumstrittene Frage über das Wesen des Meningismus und serösen Meningitis einzugehen, bemerke ich nur, daß die angeführten Liquoruntersuchungen uns auf eine meningeale Reaktion zu schließen gestatten, deren Substrat Hyperämie, Ödem und exsudativ-proliferative Prozesse in den Meningen bilden könnten. Vielleicht hatten wir es in unseren Fällen nicht mit vollständig entwickelter seröser Meningitis, sondern mit einem oligo- bzw. monosymptomatisch verlaufenden Prozesse zu tun.

Zusammenfassend kann man sagen, daß wir von seiten des Nervensystems eine infektiös-toxische Einwirkung auf verschiedene Hirnteile beobachteten, — vor allem auf das extrapyramidale System (Rigidität, Tremor, Katalepsie) und auf die Meningen (Krämpfe, Nackenstarre, Kernig), in manchen Fällen auch auf periphere Nerven (Facialis, Oculomotorius).

Mit der röntgenologischen Diagnostik von okkulten Antritiden und Mastoiditiden haben wir sehr wenig Erfahrung. In einigen Fällen, wo die Aufnahmen vorgenommen wurden, war das röntgenologische Bild nicht überzeugend.

Die Mortalität der Kinder war eine sehr große, — höher als diejenige bei toxischen Dyspepsien. Von unseren 97 Kindern starben 80, 8 wurden im Laufe der Krankheit entlassen, darunter 4 in einem sehr schweren Zustande, und nur 9 genasen. Zählen wir bei der Berechnung der Mortalität auch die Kinder, welche auf Wunsch der Eltern in einem schweren Zustande entlassen wurden und zweifellos später zu Hause starben, so beträgt die Mortalität 89,3%.

Wenden wir uns nun zu den Resultaten der pathologisch-anatomischen Untersuchung.

Wie es auch zu erwarten war, fanden wir, ungeachtet der schweren Magen-Darmerscheinungen, sehr wenig makroskopische Veränderungen des Magen-Darmtraktes. In 25 Fällen sahen wir das anatomische Bild, das als Enterocolitis und Colitis angesehen werden konnte: Hyperämie und geringfügiges Ödem der Schleimhaut, Schwellung der Peyerschen Follikel, manchmal auch Pigmentation derselben. In 2 Fällen war dieser Prozeß stark ausgeprägt und zeichnete sich durch Exulceration der follikulären Elemente des Darms aus. Die Veränderungen in allen übrigen Fällen waren ganz unbedeutend oder fehlten gänzlich; nur einmal sahen wir eine hochgradige Dünndarmatrophie.

Die Veränderungen in anderen Organen aber waren viel wichtiger. So wurden von seiten der Atmungsorgane gefunden: fibrinös-eitrige Pleuritis 6mal, abscedierende Pneumonie bzw. Lungenabsceß 14mal, Lungeninfarkt mit Ausgang in Eiterung 16mal, Herdpneumonien 14mal, hämorrhagischer Lungeninfarkt 1mal, interstitielle Pneumonie 1mal und Aspirationsnekrose 1mal; außerdem 4mal venöse Hyperämie und 8mal emphysematöse Lungenblähung.

Seitens der Kreislauforgane wurden gefunden: Veränderungen des Myokards (fettige Degeneration) 51mal, Veränderungen des Endokards 1mal, fibrinöse Perikarditis 1mal, Degeneratio fusca 1mal; außerdem 2mal Sinusthrombose, 1mal Thrombose des linken Ventrikels, dasselbe in der Nebenniere 1mal und 16mal Hämorrhagien in verschiedenen Organen (Pleura, Schleimhaut des Darmes, der Blase usw.).

Die Befunde seitens der Leber: verschiedene Grade von fettiger Infiltration (vorwiegend zentrale Verfettung) 53mal, fettige Muskatleber 19mal, andere degenerative Veränderungen 14mal.

Seitens der Nieren wurde folgendes notiert: Pyelitis und Pyelonephritis 18mal, Nephrose verschiedenen Grades 42mal, Nephrosonephritis 4mal, Nierenverfettung 26mal, Glomerulonephritis 1mal und Nephritis apostematosa 2mal.

Die Veränderungen des Gehirnes bestanden in folgendem: Ödem und Hyperämie des Gehirnes 18mal, Hyperämie und punktförmige Blutungen 9mal und Ödem 20mal.

Veränderungen des Gehörorganes fand man in allen unseren Fällen. In 50 Fällen war es eitrige Affektion des Warzenfortsatzes (18mal rechts, 17mal links und 15mal beiderseitig); in allen Fällen war natürlich auch eine Antritis vorhanden. Es ist interessant, daß in 3 dieser Fälle das Mittelohr frei von Eiter war. Eitrige Antritis ohne Mastoiditis wurde in den übrigen 47 Fällen festgestellt, dabei 33mal beiderseitig, 7mal links und 7mal rechts. Es wurde außerdem in 7 Fällen auch eine Affektion des inneren Ohres mit Pyramidenzerstörung gefunden. Sinusthrombose fand sich nur 2mal.

Von anderen pathologischen Veränderungen seien erwähnt: Phlegmone im Occipital- und Temporalgebiete, mit Mastoiditis ursächlich verbunden, 7mal, starke Anämie 13mal, hämolytische Gelbsucht 1mal.

Bei der Erörterung der Sektionsergebnisse kann das Material in 2 Gruppen geteilt werden. In einer Gruppe dominieren starke degenerative Veränderungen der parenchymatösen Organe: Nephrosen, Nephroso-Nephritiden, Fettinfiltration der Leber, der Niere und Nebenniere, die gleichen Veränderungen des Myokards usw. Es liegt nahe, anzunehmen, daß der Organismus lange Zeit der Wirkung von Toxinen ausgesetzt war, welche bei ihrer Ausscheidung aus dem Organismus ihre schädigende Wirkung auf diesbezügliche Organe entfalten konnten. In manchen Fällen schien dabei das Bild eines anaphylaktischen Prozesses (Lungenblähung, Lungenhyperämie, Hämorrhagien) vorhanden zu sein.

Da es sich hier immer um eine schwere Magen-Darmstörung handelte, so ist die Frage über die Möglichkeit einer intestinalen Entstehung dieser Toxine berechtigt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Frage nicht nur durch das Studium des Leichenmaterials, sondern unbedingt auch durch die kritische Erwägung klinischer und pathologisch-anatomischer Angaben in jedem einzelnen Falle gelöst werden kann. In keinem Falle fanden wir Veränderungen im Darmtrakte, welche die primäre Entstehung derselben verrieten; im Gegenteil, die Hyperämie der Darmschleimhaut und die Schwellung des follikulären Apparates sprachen eher für die Tatsache, daß die Toxine nicht nur durch die Nieren, Lungen und Leber, sondern auch (in manchen Fällen hauptsächlich) durch den Darmkanal den Organismus verließen. Die Darmbefunde unterscheiden sich prinzipiell durch nichts von denjenigen in anderen Ausscheidungsorganen und müssen als sekundär angesehen werden. Die parenterale Natur aller dieser Veränderungen ist also höchstwahrscheinlich.

Bei *Czerny* und *Keller* finden wir Hinweise, daß die Ernährungsstörungen, wo man bei der Autopsie Fettleber findet, auf parenterale Infektion zurückgeführt werden müssen. *Nikolajew* ist der Meinung, daß dort, wo eine Verfettung parenchymatöser Organe — Nieren, Nebennieren, Thymus — nachweisbar ist, die Leber aber sich im Zustande

trüber Degeneration befindet, man an eine enterale Entstehung von Toxinen denken kann: diese Toxine üben ihre schädigende Wirkung natürlich vor allem auf das Organ aus, das dem Darmtrakte am nächsten steht. Man kann vermuten, daß die geschädigten Leberzellen die Fähigkeit verlieren, Fett abzulagern. In den Fällen aber, wo diese Verfettung über alle parenchymatöse Organe gleichmäßig verbreitet ist, muß man an das Vorhandensein eines parenteralen Herdes denken. Bei der Autopsie von Kindern, welche an der der obenbeschriebenen Krankheitsform sehr nahe stehenden Erkrankung litten, fanden *Burghi* und *Gianelle* sehr viel Eiter in den Mittelohren und Antra, ausgesprochene Myokarditis und Nieren- und Leberverfettung, dabei aber keine Veränderungen des Magen-Darmtraktes. Unsere Befunde sind mit diesen fast vollständig identisch.

Von parenteralen Herden hatten wir in unseren Fällen Pyelitiden, Pneumonien und Eiterung in den Mittelohren und Nebenhöhlen. Die beiden ersten Prozesse konnten kaum eine führende Rolle in dem genannten Symptomenkomplex gespielt haben; sie waren nur bei einigen Kranken vorhanden; diese Prozesse — banale Resultate einer Ernährungsstörung — gehen so gut wie nie mit so schweren cerebralen Erscheinungen einher, wie es bei unseren Kranken der Fall war. Man kann daher annehmen, daß die schweren Krankheitsbilder hauptsächlich mit der Eiterung im Mittelohre, Antrum oder Warzenfortsatze in ursächlichen Beziehungen stehen: aus diesen Herden stammten Toxine, die eine so schwere und langdauernde Toxämie hervorgerufen haben. Mit anderen Worten, es handelte sich hier um einen septischen Prozeß, und zwar um jene Form desselben, für welche ein beständiges Eindringen von Toxinen aus einem geschlossenen Herde und Fehlen von Metastasen charakteristisch sind (toxämische Form). Die Morphologie des Blutes spricht auch zugunsten dieser Annahme.

In der II. Gruppe der Fälle (nicht weniger als die Hälfte sämtlicher Fälle) findet man neben toxischen Veränderungen in den Organen auch andere eitrige Herde. Diese Eiterherde lagen auch auf den Ausscheidungswegen von Bakterien und ihren Toxinen aus dem Organismus und können also als septische Metastasen betrachtet werden. Es wurde bei der Autopsie dieser Fälle gefunden: Lungen: a) abscedierende Pneumonie und Lungenabsceß (14mal) mit gleichzeitigem Vorhandensein von vereitertem Lungeninfarkt (1 Fall), von fibrinöser Perikarditis (1 Fall), von eitriger Pleuritis und Halsphlegmone (1 Fall); b) vereiterter Lungeninfarkt (17mal), davon 2mal zusammen mit Halsphlegmonen, 1mal mit Nephritis apostematosa und 1mal mit Lungenabsceß; c) fibrinös-eitrige Pleuritis 6mal. Niere: 2mal Nierenabscesse. Außerdem fand man tiefe Phlegmone in der occipitalen Gegend und um den Warzenfortsatz (7mal), eitrige Meningitis 1mal.

Die bakteriologischen Untersuchungen des Eiters aus diesen Herden lassen alle Zweifel über ihre Verbindung mit dem Ohr fallen. So wurde aus dem Nierenabscesse ein Pneumococcus gezüchtet; in dem Eiter einer Phlegmone der Occipitalgegend wurden Streptococcus und Pneumococcus gefunden, usw., also die Bakterien, die gleichzeitig auch im Eiter des Mittelohres und Warzenfortsatzes vorhanden waren. Die Bakterien aus den Lungenabscessen waren in 2 Fällen auch mit denen aus dem Ohre identisch.

Wenn also die klinischen Bilder von schweren toxischen Ernährungsstörungen in unseren Fällen hauptsächlich durch die eitrige Affektion des Antrums und des Warzenfortsatzes verursacht wurden, so wäre es selbstverständlich ganz falsch, diese eitrigen Prozesse als einzige oder als primäre Ursache der toxischen Dyspepsie zu betrachten. Die toxische Dyspepsie ist eine sehr komplizierte Erscheinung; sie ist das Endresultat von Wechselwirkungen mannigfaltiger endogener und exogener Faktoren, die sich in jedem einzelnen Falle verschiedenartig kombinieren. In diesem zusammengesetzten Komplex nehmen viele Faktoren — alimentäre, konstitutionelle, infektiöse Umwelt — usw. Teil; jeder von diesen kann zur Ursache gewisser pathologischer Veränderungen werden, indem er selbst eine Folge anderer Faktoren darstellt.

Von diesem Standpunkte kann von einer einheitlichen Ursache der toxischen Dyspepsie keine Rede sein. In diesem Sinne sagen wir, daß Mastoiditis bei unseren Kindern nur als die nächste, die letzte Ursache in der Reihe von anderen anzusehen ist, die die für den Ausbruch der Toxikose günstigen Bedingungen vorbereitet haben; die Mastoiditis selbst aber ist nicht mehr als eine Folge, eine Komplikation einer aus anderen Gründen entstandenen Ernährungsstörung.

Die Differentialdiagnose einer okkulten Mastoiditis stößt häufig auf große Schwierigkeiten. Erst nach längerer Zeit haben wir gelernt, mehr oder wenig frühzeitig den otogenen Symptomenkomplex aus einem komplizierten und verwickelten Krankheitsbilde herauszuschälen. Hier müssen vor allem zwei Fragen gelöst werden: ob wir es mit einem alimentären oder einem infektiösen Prozesse zu tun haben und ob dabei eine enterale oder parenterale Infektion vorliegt.

Wie wir schon oben gesehen haben, begannen einige von unseren Fällen anscheinend alimentär: Übergang zur künstlichen Ernährung, unzweckmäßige Nahrung usw. Sehr bald jedoch nahm das Krankheitsbild ein deutliches infektiöses Gepräge an, so daß bei der Aufnahme in die Klinik gewöhnlich das Bild einer infektiösen Dyspepsie bzw. Toxikose dominierte. Es lag nahe für die Fälle, die mit einer Septicopyämie endeten; aber auch in den toxämischen Fällen unterlag es kaum einem Zweifel; langdauernde Temperatur, Blutstatus, völliges Versagen der Diätotherapie, ungewöhnliche Länge der Krankheit, schwerer Ver-

lauf, fast 100% Mortalität — alles sprach für die Infektion; die pathologisch-anatomischen Angaben bestätigen das.

Es taucht nun die Frage auf, ob wir es hier nicht mit irgendeiner schweren enteralen Infektion zu tun haben, besonders in den Fällen, wo Klinik und Sektion eine Enterocolitis oder eine hämorrhagische Colitis aufwiesen.

Häufig genug kommen Fälle zur Beobachtung, wo im Laufe eines schweren enteral-infektiösen Prozesses bei kleinem Kinde die allmählich zunehmenden Hirnerscheinungen auftreten: Schläfrigkeit oder umgekehrt Erregungen, Paresen des Oculomotorius oder Facialis, verbunden mit Nackensteifigkeit, krampfartigen Zuckungen in verschiedenen Muskelgruppen, Reflexerhöhung u. dgl. — also das Bild einer infektiös-toxischen Encephalopathie. Bei der Autopsie findet man dabei große Veränderungen des Darmtraktes, Verfettung parenchymatöser Organe (mit Ausnahme der Leber), Hyperämie und punktförmige Blutungen im Gehirne. Nicht selten findet man dabei auch eine Mittelohrentzündung, evtl. mit Antritis oder Mastoiditis.

Die Dauer der Erkrankung von den allerersten Merkmalen bis zum letalen Ausgang schwankte im allgemeinen in engen Grenzen von 20 bis 30 Tagen; in 2 Fällen dauerte die Krankheit 59 Tage und in 3 Fällen 11—15 Tage.

Von 97 unserer Kranken starben 80, 4 wurden im schweren Zustande, 4 in unbestimmtem gleich nach der Aufnahme und 9 gesund entlassen. Die Mortalität beträgt also 88,8%; wenn man aber sämtliche in schwerem Zustande entlassene Kinder zu den gestorbenen zählt, so steigt die Mortalität auf 89,3%. Dementsprechend ist der Prozentsatz von gesund entlassenen 9,2%. Ein Teil der Kinder wurde operiert (21 Kinder). Es muß dabei betont werden, daß der Prozentsatz der Genesung in beiden Gruppen ganz verschieden ist: während von 77 nichtoperierten Kindern nur 4 (5,2%) genasen, wurden von 21 operierten 5 gesund entlassen (rund 25%).

Aus den enormen Mortalitätsziffern ersehen wir, daß die Behandlung der in Frage stehenden Form von Ernährungsstörung keine dankbare Aufgabe ist. Man muß damit rechnen, daß die Mastoiditis gewöhnlich keine primäre Erkrankung, sondern eine Komplikation, nicht selten eine letzte Komplikation einer Ernährungsstörung darstellt; daher ist vor allem die Behandlung des Grundleidens — Ernährungsstörung — zu erstreben. Auf die Ernährungsstörung aber übt der Eiterherd im Warzenfortsatze seinen Einfluß aus; auf diese Weise entsteht ein „Circulus vitiosus". Infolgedessen darf auch dieser lokale Prozeß nicht außer acht gelassen werden.

In die Frage der Diätotherapie gehen wir nicht ein, da sie sich auf allgemein bekannte Prinzipien stützte. An Brustmilch hat es nicht

gefehlt. Wir haben den Eindruck eines völligen Versagens von Diätotherapie bei unseren Kranken gewonnen.

Zur Hebung der allgemeinen Immunität wurde in 10 Fällen Hämotherapie versucht. Es wurden 3—5 cm Citratblut gespritzt; 2 Kinder bekamen das Blut nur 1mal, 7 Kinder 2mal und 1 Kind 3mal mit 2—3tägigen Zeitabständen. Eine günstige Wirkung auf den Krankheitsverlauf konnte jedoch in keinem Falle verzeichnet werden. Man muß ja doch sagen, daß die Hämotherapie nur sehr spät vorgenommen werden konnte — nicht früher, als im Anfang der 2. Krankheitswoche. Es ist möglich, daß die frühzeitige Hämotherapie bessere Resultate geben würde, wie es bei anderen septischen Zuständen der Fall ist.

Ausgehend von der Tatsache, daß wir es bei den okkulten Mastoiditiden hauptsächlich mit Diplokokken und ihnen verwandten Strepto- und Diplostreptokokken (s. den 1. Teil dieser Arbeit) zu tun haben, versuchten wir in einer Reihe der Fälle die intramuskuläre Injektion von Pneumokokkenserum (im Metschnikowschen Bakteriologischen Institut zu Moskau gegen Pneumonie hergestellt) anzuwenden. Dieser Versuch wurde in 13 Fällen durchgeführt; es wurde wiederholt (3—4mal) mit 2—3tägigen Zeitabständen je 10 ccm intramuskulär injiziert. Auch hier konnte mit den Injektionen nicht früher als in der 2. Krankheitswoche angefangen werden. Eine Besserung wurde in keinem einzigen Falle gesehen.

Gehen wir nun zu den gegen den lokalen Eiterungsherd gerichteten Maßnahmen über.

Vor allem muß die Frage über die Paracentese erörtert werden. Die Meinungen gehen hier weit auseinander. *L. F. Meyer* läßt die Paracentese bei kleinen Kindern überhaupt nicht machen; andere sind der Meinung, daß die Paracentese nur dann ausgeführt werden muß, wenn genügende otoskopische Indikationen vorliegen (*Chatin*, *Amersbach*); wieder andere neigen zur Annahme, daß die Paracentese in manchen Fällen auch ohne typisches otoskopisches Bild gemacht werden muß. *Kobrak*, auch *H. Finkelstein* machen die Paracentese vom Vorhandensein allgemeiner Erscheinungen (Erbrechen, starke Schmerzen, große Unruhe, meningeale Reize, Mastoidismus usw.) abhängig. *Scherer* und *Kurtwirt* raten, mit der Paracentese nicht lange zu warten, wenn Darmerscheinungen vorhanden sind. Die amerikanischen Autoren halten es für unbedingt notwendig, die Paracentese bei Verdacht auf eine okkulte Mastoiditis vorzunehmen. Wenn die Hyperämie des Trommelfells keine flüchtige ist, d. h. nicht im Laufe von 24 Stunden verschwindet oder zunimmt, so ist nach *Nicholson* die Paracentese angezeigt. *McCuen Smith* glaubt, durch die frühzeitige Paracentese Komplikationen vermeiden zu können.

Manchmal bekommt man bei der Paracentese keinen Eiter, sondern Blut, was dennoch gewöhnlich eine subjektive Erleichterung mit sich bringt. *Königsberger* und *Mussliner*, auch wir sahen nach der Paracentese das Erbrechen sistieren.

Andere glauben, daß die Wirkung der Paracentese sich nur langsam äußern kann. In *Tordays* Fällen konnte die Paracentese nur den Druck im Mittelohr ausgleichen und dadurch die Schmerzen lindern; jedoch konnte dieser Eingriff in keinem Falle das Leben retten; bei manchen Kindern verursachte die Paracentese vielleicht sogar eine Verschlechterung (*Torday*).

Häufig ist die Paracentese nicht imstande, einen genügenden Abfluß des Eiters zu sichern, weshalb derselbe sich in die Knochenzellen verbreiten kann.

Nach dem oben Gesagten ist es klar, daß es ganz unrichtig wäre, von der Vorstellung über die Harmlosigkeit der eitrigen Mittelohrentzündungen auszugehen; um so mehr wäre es ein großer Irrtum, die okkulte Antritis oder Mastoiditis als indifferent für den Organismus anzusehen. Man erfährt auch viel Enttäuschungen, wenn man die Indikationen zur Paracentese bei den hypotrophischen Säuglingen nur im otoskopischen Bilde sucht. Es wurde oben gezeigt, wie oft der Eiterung im Mittelohr oder im Warzenfortsatz kein deutlicher otoskopischer Befund entspricht; sogar bei sehr ausgeprägtem Prozesse im Warzenfortsatz waren die otoskopischen Symptome nur in 30% der Fälle vorhanden; in 28% der Fälle sah das Trommelfell bei Mastoiditis occulta überhaupt normal aus (die beim Eintritt des Kindes in die Klinik erhobenen Befunde). Diese Verhältnisse ändern sich im Laufe der Krankheit; jedoch kann man im allgemeinen sagen, daß der in der Untersuchung des Säuglingsohres erfahrene Otiater annähernd in 40% der Fälle keine deutlichen otoskopischen Merkmale finden konnte. Die Fälle, wo die bei otoskopisch normal aussehendem Trommelfell ausgeführte Paracentese viel Eiter entleerte, waren keine Seltenheit. Häufig sahen wir auch Fälle, wo bei der Paracentese nur seröse Flüssigkeit oder Blut gewonnen wurde und wo die bald darauffolgende Autopsie dennoch einen umfangreichen und nicht frischen Eiterungsherd aufdeckte. Das ist hauptsächlich bei stark hypotrophischen kleinen Säuglingen der Fall; daher muß man in allen Fällen dem Ernährungszustande des kranken Kindes Rechnung tragen.

Auf Grund des oben Gesagten waren wir in allen Fällen Anhänger einer frühzeitigen und wiederholten Paracentese. In keinem einzigen Falle sahen wir eine Verschlechterung der Krankheit nach der Paracentese; im Gegenteil, in einer Reihe von Fällen konnte eine — zwar vorübergehende — Besserung aller Krankheitserscheinungen verzeichnet werden. Eine dauernde Besserung nach der Paracentese konnte man bei der Mastoiditis ja nicht erwarten, da es kaum möglich ist, einen guten

Abfluß des Eiters mittels einer Paracentese zu schaffen. Dieser Umstand hat einige amerikanische Otiater zum operativen Eingriff — Antrotomie — beim Verdacht auf eine okkulte Mastoiditis bei schweren Durchfallserkrankungen geführt.

Dick und *Williams* haben 5 Kinder operiert; alle Kinder starben. Es besteht nach diesen Autoren kein Unterschied im Verlaufe der Krankheit bei den operierten und nichtoperierten Kindern. *Graeme Mitchel* und seine Mitarbeiter sind der Ansicht, daß die Operation dort angezeigt ist, wo eine schwere Ernährungsstörung durch die Ohrenkomplikation noch erschwert wird; ein schneller Effekt ist jedoch von der Operation nicht zu erwarten. Man muß möglichst frühzeitig operieren und unter lokaler Anästhesie. Das Material von *Graeme Mitchel* bestand aus 16 Fällen beiderseitiger Antrotomie; davon starben 4 gleich nach der Operation, 4 nach einer stürmischen postoperativen Periode; ein Kind, welches beinahe gesund entlassen wurde, starb an einem Rezidiv des Durchfalls. Die Mortalität betrug somit mehr als 50%. *Alden* und *Lymann* haben 15 Kinder im Alter von 2—14 Monaten operiert; darunter starben 7 und genasen 8. Die Autoren sind der Meinung, daß die Operation in einem Teile hoffnungsloser Fälle das Leben retten kann, wenn die Indikation richtig gestellt ist. Bei *Odeneal* starben von 7 Operierten 4, die allzu spät ins Krankenhaus eingeliefert wurden. In 2 Fällen *Costens* (Säuglinge im Alter von 2 Monaten und von 6 Wochen) trat nach der Antrotomie eine prompte Besserung auf. Die Operation darf nur bei einem bestimmten Syndrom ausgeführt werden; man muß die Stimme gegen die Enthusiasten erheben, welche an Hand einer unsicheren Diagnose beinahe in allen Fällen von unschwerer Dyspepsie zur Operation greifen (*Coates*). Die Operation ist dort angezeigt, wo in den auf Antromastoiditis verdächtigen Fällen keine Besserung nach der Paracentese auftritt (*Coates*). *Wishart* glaubt dagegen, daß die Antrotomie so lange wie möglich aufgeschoben werden muß. Nach der Meinung von *McKim Marriott* ist die Operation in manchen Antritisfällen entbehrlich; wenn aber infolge einer entzündlichen Schwellung der Schleimhaut die Verbindung des Antrums mit dem Mittelohr verlegt und der Abfluß nicht mehr denkbar ist — so ist die Antrotomie unbedingt notwendig. In Ablehnung von *Tordays* Meinung glaubt *McKim Marriott*, daß die Kinder leicht die Antrotomie überstehen; er hat Fälle gesehen, wo die Krankheitssymptome rasch nach der Operation verschwanden. *Lymann Richards* berichtet über 12 Fälle, wo ein- und doppelseitige Antrotomie ausgeführt wurde; 3 Kinder genasen, 9 starben. Bei der Operation fand man so geringfügige Veränderungen im Warzenfortsatz, daß diese Kinder wahrscheinlich auch ohne Operation genesen wären. *Clausen* stellt fest, daß der Prozentsatz von Genesung nach der Antrotomie bei den schweren Ernährungsstörungen etwa 45% beträgt. Man muß operieren, sobald

Verdacht auf eine okkulte Mastoiditis vorliegt. *Aloin* betont, daß der chirurgische Eingriff weniger gefährlich ist als das Abwarten. Auch *Burghi* und *Gianelle* haben einige Kinder operiert; sie ziehen jedoch vorläufig keine Schlüsse aus ihrer Erfahrung. In Deutschland hat die Ansicht von einem kausalen Zusammenhang der Durchfallserkrankungen mit Ohrenaffektion und selbstverständlich auch mit Antrotomie bei diesen Erkrankungen fast keinen Anhänger gefunden. Über den operativen Eingriff bei Durchfall äußert sich nur *H. Finkelstein;* gleichzeitig mit der Feststellung der vermutlichen Erfolglosigkeit dieser Operation berichtet er über 2 Fälle, wo die Antrotomie von einem eklatanten Erfolg begleitet wurde.

Soweit über die Literatur der Frage. Man findet dort weder ein großes Tatsachenmaterial noch feste Indikationen.

Bei der Sterblichkeit, die fast 90% betrug, scheinen alle therapeutischen Maßnahmen gerechtfertigt zu sein. Wir haben uns daher zur Antrotomie in 21 Fällen entschieden.

Die operativen Fälle unterschieden sich in nichts von den nichtoperierten; es waren Fälle, wo die Diagnose uns sichergestellt schien.

Alter	Zahl der Kinder	Alter	Zahl der Kinder
2 Monate	1	6—7¾ Monate	2
3 Monate, 3 Wochen	1	8—8¾ Monate	3
4½ Monate	3	9—9¾ Monate	2
5—5½ Monate	3	10 Monate	1
6—6¾ Monate	4	11½ Monate	1

Alle Kinder also diesseits des 1. Lebensjahres.

Sämtliche Kinder wurden spät in die Klinik eingeliefert, und zwar: 3 Kinder am 1. bis 4. Krankheitstag, 8 am 7. bis 10. Krankheitstag, 5 am 11. bis 15. Tag und 5 Kinder noch später, in der 3. bis 6. Woche der Krankheit.

Die Ohrenbefunde waren folgende (21 Fälle = 42 Ohren): 10mal wurde bei der Paracentese Eiter unter Druck gefunden, dabei wurde 2mal das Herabhängen von hinterer oberer Wand des Meatus acusticus internus beobachtet; 4mal war nur eine Druckempfindlichkeit am Planum mastoideum und 1mal leichte ödematöse Schwellung im Bereiche des Warzenfortsatzes zu sehen. In diesen letzten 5 Fällen waren die Trommelfelle trüb, und bei der Paracentese wurde kein Eiter, sondern Blut entleert. So konnten wir indirekte Hinweise auf eine tiefere Ohrenaffektion nur für 15 Ohren (aus 42) verzeichnen. Die übrigen Ohren wiesen banale Merkmale von Mittelohrentzündung auf. Die Paracentese gab in diesen Fällen: seröse Flüssigkeit 5mal, Blut 6mal, Blut und Eiter 3mal und Eiter 6mal. Bei der Operation (welche gewöhnlich unmittelbar nach der letzten Otoskopie ausgeführt wurde) fand man jedoch in allen Fällen große Veränderungen im Antrum und im Warzenfortsatz.

Entsprechend der verspäteten Diagnose wurden die Kranken bedauerlicherweise ziemlich spät operiert, und zwar:

2 Kinder	operiert	am	8. Krankheitstag
1 Kind	„	„	9. „
1 „	„	„	10. „
2 Kinder	„	„	13. „
4 „	„	„	14. bis 16. „
1 Kind	„	„	18. „
2 Kinder	„	„	21. bis 22. „
8 „	„	*später.*	

Die Operation fand statt:

bei	2 Kindern	am	2.	Tag	nach	der	Aufnahme
„	7 „	„	3.	„	„	„	„
„	1 Kind	„	4.	„	„	„	„
„	3 Kindern	„	5.	„	„	„	„
„	3 „	„	6.	„	„	„	„
„	1 Kind	„	8.	„	„	„	„
„	1 „	„	10.	„	„	„	„
„	2 Kindern	„	15.	„	„	„	„
und	„ 1 Kind	„	19.	„	„	„	„

Gewöhnlich wurde ein- oder doppelseitige einfache Antrotomie gemacht (*S. Ternowsky*, *S. Wolfsohn*, *N. Kablukowa* und *I. Gussarow*).

Die ausführlichen Angaben über die operierten Fälle sind in der beigegebenen Tabelle gesammelt. Es sei hier nur der Ausgang der Operationen eingehender behandelt.

Von 21 operierten Kindern genasen 5 (in der Klinik oder später zu Hause), 14 starben (in der Klinik oder zu Hause); von 2 in schwerem Zustande entlassenen Kindern blieb der Ausgang unbekannt. Bei der Berechnung des Prozentsatzes der Mortalität haben wir diese letzten zu den gestorbenen gezählt; die Mortalität beträgt somit rund 75%. Man muß dabei nicht vergessen, daß fast alle operierten Kinder nur im Spätstadium der Krankheit in die Klinik aufgenommen wurden; ferner war in 2 Fällen die Operation nicht auf derjenigen Seite ausgeführt worden, wo sich später bei der Autopsie eine Mastoiditis vorfand. Endlich starben an Pneumonie 2 Kinder, bei welchen nach der Operation eine deutliche Besserung zu verzeichnen war; es ist wohl möglich, daß sie ohne Pneumonie genesen konnten. Alle diese Umstände sind für die Endresultate der Operation nicht ohne Belang.

Die pathologisch-anatomischen Bilder waren im wesentlichen mit den oben geschilderten identisch: Sepsis bald toxämischer, bald pyämischer Natur. In 2 Fällen wurde bei der Autopsie Zerstörung des inneren Ohres gefunden.

Die in Genesung ausgegangenen Fälle unterschieden sich in keiner Richtung von allen übrigen. Die Kinder traten in die Klinik am 5., 10., 20., 21. und 28. Krankheitstag ein und wurden 2, 3 (3 Fälle) und 6 Tage

nach der Aufnahme operiert. Die Besserung zeigte sich sehr langsam; als erstes ließ das Erbrechen, dann die Nerven- und Hirnerscheinungen nach; der Durchfall sistierte viel später; die Temperatur hielt auch ziemlich lang an und fiel unregelmäßig-lytisch ab. Einmal bildete das Sistieren des Gewichtssturzes das erste Symptom der beginnenden Besserung. Es ist interessant, daß die nach der Operation vorgenommenen Blutuntersuchungen sehr lange keine Tendenz zur Besserung aufwiesen.

Die Resultate der Operationen sprechen anscheinend dafür, daß sie in denjenigen seltenen Fällen angewendet werden kann, wo die Diagnose sicher und frühzeitig gestellt ist, wo keine eitrige Metastasen vorhanden sind, d. h. in frischen toxämischen Fällen, wenn die Ernährung und die Kräfte des Kindes noch nicht stark herabgesetzt sind. Selbstverständlich ist hier eine ganze Reihe von Nachuntersuchungen erforderlich.

Wir führen hier einige Krankengeschichten an:

Mädchen M. M., 5 Mon., 23 Tage alt. Aufgenommen am 6. VII. 1929. Aus gesunder Familie, wurde an der Brust ernährt und entwickelte sich gut. Zweimilchernährung mit $5^1/_2$ Monaten. Seit 8 Tagen krank: Erbrechen, Durchfall und Fieber bis zu 39—40°. Status: Das Kind ist in elendem Zustande. Bewußtsein klar. Temperatur 39,7°. Typischer Gesichtsausdruck. Mundschleimhaut lebhaft rot, Rachen hyperämiert. „Große" Atmung, 28 in der Minute. Starke Hypertonie der Muskulatur des Rückens und der Extremitäten, besonders der unteren. Geringe Nackensteifigkeit. Pupillen gleichmäßig eng. Grünfeldersches Symptom fehlt. Stühle dünn und häufig, Erbrechen nach jeder Mahlzeit. Allgemeinzustand sehr schwer. Otoskopie: beiderseitige Hyperämie, Paracentese, Eiter. Blut: Hb. 70, Er. 5000000, Leuk. 12300, Neutr. 21 (Sg. 8, St. 10, J. 1), Ly. 62, Mo. 17. Im Laufe der nächsten Lage bedeutende Verschlechterung: Stühle schleimig-blutig, unaufhörliches Erbrechen. 9. VII.: Otoskopie: Ohrenfluß rechts, Öffnung groß; Pulsation des Eiters. Linkes Trommelfell vorgewölbt; Herabhängen der hinteren oberen Wand des M. a. i. Operation am selben Tag: Beiderseitige Antrotomie unter lokaler Anästhesie. Beide Antra und die Zellen beider Warzenvorsätze mit Eiter gefüllt. Der Prozeß verbreitet sich links bis zu dem Sinus sygmoideus. Sinus selbst ist normal. Rechts geht der Prozeß nach oben bis zur Dura mater; Epiduralabscesse. Mors am selben Tag bei 41°. Autopsie: subakute Colitis (Ausscheidung von Toxinen?), Degeneration des Myokards und der Nieren, Leberverfettung.

Mädchen A. Tsch., im Alter von 7 Monaten, 25 Tagen. Aufgenommen am 28. II. 1930. Zwei erste Kinder im frühesten Alter gestorben. Eine der Großmütter Alkoholikerin. Die Eltern angeblich gesund. Ernährung an der Brust bis zum 5. Monat, dann künstliche Ernährung. Entwickelte sich gut. Vor 1 Monat Grippe mit Pneumonie, bald danach Otitis; 20. II. Paracentese. Eiter beiderseitig. Das Kind ist unruhig, nimmt an Gewicht ab und erbricht. Status: hohes Fieber, Gewicht 5800 g. Kein Husten, Stühle 2—3mal, flüssig. Nackensteifigkeit, Rigidität der ganzen Muskulatur des Körpers; „Kapellmeisterhand"; typischer Gesichtsausdruck. Starke Unruhe. Rechts unten hinten pneumonischer Herd. Ohrenbefund: rechts Ohrenfluß, links Hyperämie und Vorwölbung. Druckempfindlichkeit beider Plan. mastoid. Paracentese links — Eiter. Blut: Hb. 80, Er. 4800000, Leuk. 16000, Neutr. 74 (Sg. 45, St. 29), Ly. 18, Mo. 8. Diagnose: toxische Dyspepsie mit beiderseitiger okkulter Mastoiditis. Doppelseitige Antro-

tomie unter lokaler Anästhesie am 1. III. In beiden Antra (mehr links) Eiter und Granulationen. Der Knochen des rechten Warzenvorsatzes cariös; der eitrige Prozeß reicht bis zur Dura mater. Postoperativer Verlauf: Alle Erscheinungen blieben unverändert; am 3. III. wird sogar die Zunahme der Rigidität verzeichnet. Vom 9. III. ab langsame Besserung der Hirnerscheinungen und des Allgemeinzustandes. 18. III. entlassen mit bedeutender Besserung. Völlige Genesung zu Hause (Abb. 6).

Knabe A. N., 2 Monate alt. Aufgenommen am 4. II. 1929. Rechtzeitig geboren als 3. Kind in einer gesunden Familie. Das 2. Kind starb im Alter von 2 Monaten an „Krämpfen". Unser Kind hat eine typische Mikrocephalie mit Littleschem Syndrom. Entwickelte sich an der Mutterbrust körperlich gut. Krank seit 2 Wochen: hohes Fieber, Krämpfe, Nackensteifigkeit; das Kind liegt

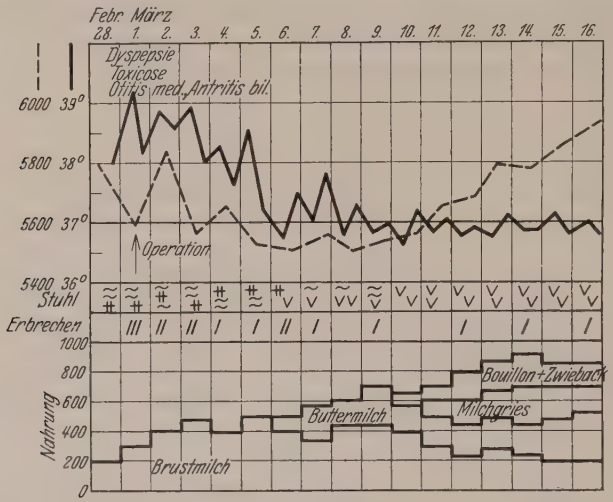


Abb. 6.

mit weit aufgerissenem Mund da. Status: Temperatur 38°, Gewicht 4150 g. Ernährungszustand ziemlich gut. Muskeltonus des ganzen Körpers stark gesteigert; die Arme sind im Ellenbogen, die Beine im Kniegelenk gebeugt und an den Bauch gepreßt. Passive Streckung ganz unmöglich. An den Armen „Kapellmeisterhand"-Phänomen. Typischer Gesichtsausdruck. Rachen nicht gerötet, geringer Husten; heftiges Erbrechen und Durchfall. Otoskopie am 4. II.: Norm. Druckempfindlichkeit an dem Tragus beiderseits. Otoskopie am 5. II.: linkes Trommelfell trüb, Paracentese, seröse Flüssigkeit; am 6. II. dasselbe Vorgehen rechts. Blut: Hb. 80, Er. 4300000, Leuk. 37000, Neutr. 87 (Sg. 54, St. 32, J. 1), Ly. 12, Mo. 1. Lumbalflüssigkeit unter Druck klar, Nonne-Apelt und Pandy positiv, Cytose 8/3, Eiweiß 0,22%. Niederschlag vereinzelte Lymphocyten. Aussaat steril. 8. II. Pneumonie links unten hinten. Temperatur schwankt von 36,4 bis 40,5°. Im Laufe der nächsten Wochen langsame Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Am 19. II. Operation: linksseitige Antrotomie. Antrum und Mastoidzellen mit Eiter und Granulationen gefüllt. Der Prozeß reicht bis zur Dura mater. Postoperativer Verlauf: Temperatur unverändert; Verminderung und zum 26. II. fast völliges Schwinden der Nackensteifigkeit. Der Durchfall nimmt allmählich ab; Rigidität der Extremitäten vermindert sich, so daß am

1. III. die passive Beugung und Streckung im Hüft- und Kniegelenk möglich wird (die mit dem Littleschen Symptomenkomplex verbundene Rigidität blieb natürlich unverändert). Die pneumonische Dämpfung verschwand allmählich. Das Kind wurde am 15. III. in gutem Zustande entlassen, obschon mit Temperaturen bis zu 37,6°. Blut am Tage der Entlassung: Leuk. 16000, Neutr. 53 mit starker Kernverschiebung. Am 1. IV. kam das Kind infolge einer Verschlechterung (Fieber, Zunahme der Rigidität, Krämpfe, typischer Gesichtsausdruck) wieder in die Klinik zurück. Es wurde derselbe Prozeß an der rechten Seite festgestellt. Nach einigen Tagen Aufenthalt wurde das Kind in schwerem Zustande entlassen und starb bald zu Hause. Autopsie: Beiderseitige abscedierende Pneumonie, beiderseitige fibrinos-eitrige Pleuritis, beiderseitige Otitis, rechtsseitige Antritis und Mastoiditis. Fast abgeheilte Operationswunde nach der linksseitigen Antrotomie. Degenerative Veränderungen der parenchymatösen Organe. Anämie. Sepsis. Entwicklungshemmung der occipitalen Hirnpartien.

Dieser Fall ist dadurch lehrreich, daß hier die richtige Diagnosestellung durch den Littleschen Symptomenkomplex ganz besonders erschwert wurde. Auf Grund von Fieber, Blut- und Liquoruntersuchung, wachsender Rigidität, Tremor, „Kapellmeisterhand"symptome, typischem Gesicht, Durchfall usw. gelang es uns, die cerebralen Syndrome von okkulter Mastoiditis und Littlescher Krankheit voneinander abzugrenzen.

Auf Grund unserer Erfahrungen auf dem Gebiete der Therapie der besprochenen Krankheitsformen müssen wir zum Schluß gelangen, daß wir in dieser Beziehung einstweilen noch im Dunkeln sind. Um so mehr muß hier die Prophylaxe an Bedeutung gewinnen.

Literaturverzeichnis.

Aron, Kinderärztl. Prax. **2** (1931). — *Aloin*, Rev. de Laryng. etc. **50** (1929). — *Achmed Ferid Reschid*, Arch. Kinderheilk. **78**, H. 1 (1926). — *Andrianow*, Russk. Otol. **1927**, Nr 6 (russ.). — *Alexander*, Wien. klin. Wschr. **1930**. — *Beselin*, Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 20. — *Coates*, Trans. amer. Acad. Ophthalm. a. Otol. **1927**, 219. — *Dick* and *Williams*, Amer. J. Dis. Childr. **35**, 955 (1928). — *Gerwer*, Schriften des Staatsinst. f. med. Wiss. **1927**, Lfg. 1. — *Glasschieb*, Mschr. Kinderheilk. **1927**, Nr 1. — *Guminsky* u. *Lewenfisch*, Pedjatr. polska **8** (1928). — *Grünfelder*, Z. Kinderheilk. **47**, H. 5 (1929); **51**, H. 1 (1931). — *Ibrahim*, Mschr. Kinderheilk. **50** (1929). — *Jachontow*, Vestn. otolaryngol. (russ.) **1929**, Nr 1; **1928**, Nr 4—5. — *Rothe, Hilde S.*, Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 43. — *Mc Mahon Bernard*, Arch. of Otolaryng. **1928**, Nr 1. — *Nikolajew*, Z. z. Stud. des frühest. Kindesalters (russ.) **8**, H. 3 (1928). — *v. Rockay, Gy. Soltan*, Z. Kinderheilk. **44**, H. 1—2 (1927). — *Sauthby*, Med. J. of Austral. **1924**, apr. 26. — *Stettner*, Mschr. Kinderheilk. **31**, (1925). — *v. Torday*, Z. Kinderheilk. **44**, H. 1—2 (1927). — *Trutnew*, Wiss. Schriften der Saratowschen Staatsuniv. **2**, Lfg. 1 (1924) (russ.). — *Tesone*, Rev. de l'ass. med. arg. **1927**, Nr 259—60. — *Wishart*, J. amer. med. Assoc. **95** (1930). — *Steinmann*, Ž. ušn. Bol. **5**, Nr 7—8 (1928).

Moskau, 69, bol. Rschewsky, 2, kw. 5.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Med. Akademie Düsseldorf.
Dir.: Prof. *Eckstein.*)

Der Einfluß kleiner Diphtherietoxinmengen auf Schick-Reaktion und Antitoxingehalt des Blutserums.

Ein Beitrag zur Kritik der Schick-Probe.

Von

A. Curth und **E. Lorenz.**

(*Eingegangen am 6. August 1932.*)

In Untersuchungen über das Auftreten einer „negativen Phase" nach Diphtherietoxineinspritzungen konnte *Siegl* den Nachweis erbringen, daß kleine Toxindosen eine den Antitoxintiter des Blutserums herabsetzende Wirkung auszuüben imstande sind. Er ging dabei so vor, daß er bei einer Reihe von Kindern in Abständen von je 48 Stunden 2—4 Schick-Reaktionen mit ansteigenden Dosen ($\frac{1}{50}$, $\frac{1}{25}$, $\frac{1}{10}$ und $\frac{1}{5}$ d. l. m.) anstellte. Es gelang ihm nun festzustellen, daß in einzelnen Fällen schon die *ein*malige Wiederholung einer Schick-Probe mit der doppelten Dosis ($\frac{1}{25}$ d. l. m.) bei vorher Schick-negativen Kindern positiven Ausfall dieser sowie der nächstfolgenden Reaktionen bewirken kann.

Auswertungen des Diphtherie-Antitoxintiters im Blutserum nach der Methode von *Römer*, die *vor* Anstellung der Intracutanproben ausgeführt worden waren, ergaben bei allen untersuchten Kindern Antitoxinwerte von $>0{,}04$ A.E. im Kubikzentimeter. Gleichzeitig mit dem Positivwerden der Schickproben zeigte sich deutlicher Abfall des Antitoxintiters im Blutserum, zum Teil um ein Vielfaches der vorher festgestellten Werte. In einem Falle genügte bereits die einmalige Injektion einer Hauttestdosis ($\frac{1}{50}$ d. l. m.), um einen Abfall des Antitoxintiters von $>0{,}64$ A.E. auf $<0{,}02$ A.E. hervorzurufen.

Aus den Untersuchungen von *Siegl* geht also hervor, daß schon *kleinste* spezifische Reize imstande sind, den Blutantitoxintiter entscheidend zu beeinflussen. Aus diesem Grund glaubt der genannte Autor, die Schick-Reaktion ablehnen zu müssen für die Bestimmung *spontaner* Schwankungen des Diphtherieantitoxintiters.

Als wir nun darangingen, in eigenen Untersuchungen den Einfluß kleiner Diphtherietoxinmengen auf Schick-Probe und Blutantitoxintiter zu studieren, suchten wir möglichst klare Versuchsbedingungen zu schaffen. So wurde von der Verwendung größerer Dosen als der doppel-

ten Schick-Dosis abgesehen, da ja solche relativ großen Toxinmengen zur Ausführung der Hautproben praktisch nicht in Frage kommen. Dagegen schien uns eine mehrmals wiederholte Bestimmung des Antitoxintiters (vor Anstellung jeder weiteren Schick-Probe) von Wichtigkeit zu sein, um einwandfrei feststellen zu können, nach welcher Schick-Reaktion im einzelnen Falle bereits Veränderungen im Antitoxintiter auftreten.

Es wurden bei 25 Kindern im Alter zwischen 7 Monaten und 14 Jahren, Rekonvaleszenten nach Masern, Scharlach und Keuchhusten, deren Nasen- und Rachenabstriche von Diphtheriebacillen frei waren, in bestimmten Zeitabschnitten Intracutanproben nach *Schick* und Auswertungen des Antitoxintiters im Blutserum ausgeführt. Alle Kinder zeigten *vor* Beginn der Untersuchungen einwandfrei negative Schick-Reaktionen.

Die Art unserer Versuchsanordnung geht am besten aus der folgenden Tabelle hervor:

Tage	Diphtherie-Antitoxin-Bestimmungen im Blutserum	Intracutanproben nach *Schick*
1.	1. Antitoxinauswertung (ante inject.)	1. Schick-Reaktion (1:50 d. l. m.)
3.	2. Antitoxinauswertung (ante inject.)	2. Schick-Reaktion (1:25 d. l. m.)
5.	3. Antitoxinauswertung (ante inject.)	3. Schick-Reaktion (1:50 d. l. m.)
7.	4. Antitoxinauswertung	0

Die Auswertungen des Diphtherie-Antitoxintiters im Blutserum wurden an weißen Meerschweinchen im Gewichte von 200—300 g nach der Intracutanmethode von *Römer* vorgenommen. Die dieser Methode anhaftenden Fehlerquellen suchten wir durch stets gleichmäßige Entnahme und Verarbeitung der einzelnen Blutproben möglichst auszuschalten. *Kleinere* Schwankungen des Antitoxintiters, die im Verlaufe der mehrfachen Antitoxinbestimmungen nachweisbar waren, wurden als innerhalb der Fehlergrenzen liegend unberücksichtigt gelassen.

Zur Ausführung der Intracutanproben wurden das Schick-Toxin und das (erhitzte) Kontrolltoxin der Behringwerke verwendet. Die Ablesungen der Reaktionen erfolgten in Abständen von je 24 Stunden. Endgültig verwertet wurden die nach 48 und 72 Stunden abgelesenen Befunde.

Diese Art der Ablesung hatte sich uns, auch bei anderen Untersuchungen, am besten bewährt. Nur in 1 Falle, der bei Besprechung von Tabelle 3 noch erwähnt werden soll, kam es am 5. Tage nach Anstellung der Intracutanprobe erst zur Ausbildung einer mittelstarken Toxinreaktion, während die bei demselben Kinde später angelegten Schick-Proben dauernd negativ blieben.

Es soll nun auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen näher eingegangen werden. Nach dem Verhalten der Schick-Proben und des Antitoxinspiegels im Blutserum lassen sich die untersuchten, vorher Schick-negativen 25 Kinder in 2 Gruppen einteilen:

1. Fälle, bei denen es unter Einwirkung der kleinen Toxindosen zu einer deutlichen Beeinflussung kam.
   a) Beeinflussung der nachfolgenden Schick-Reaktionen,
   b) Beeinflussung des Diphtherie-Antitoxintiters im Blutserum.
2. Fälle ohne jede merkliche Beeinflussung von Intracutanprobe und Antitoxinspiegel.

1.

Tab. 1 zeigt eine Zusammenstellung jener Fälle (13), bei welchen unter dem Reize der Toxininjektionen positive Schick-Reaktionen auftraten. Bei allen 13 Kindern waren die mindestens 8 Tage früher angestellte orientierende Schick-Probe und die I. Schick-Reaktion der Versuchsanordnung negativ verlaufen. Bei 10 Kindern ergab schon die 1. Wiederholung der Reaktion mit der doppelten Schick-Dosis positiven Ausfall (Tab. 1, Nr. 1—10). Es kam zur Ausbildung mittelstarker bis ausgesprochen starker Toxinreaktionen, die ihren Höhepunkt zwischen

Tabelle 1. *Positivwerden negativer Schick-Proben.*

Name	Alter, Jahre	I. Schick-Probe $\frac{1}{50}$ d. l. m.	Kontr.	II. Schick-Probe $\frac{1}{25}$ d. l. m.	Kontr.	III. Schick-Probe $\frac{1}{50}$ d. l. m.	Kontr.	Antitoxintiter im Blutserum vor Anstellung der Schick-Proben	Prot. Nr.
K. Sch.	6	0	0	15:20	0	10:12	0	$\left\{\begin{array}{l}>0{,}08\\<0{,}16\end{array}\right\}$	1
J. M.	9 Mon.	0	0	10:12	0	12:14	0	$\left\{\begin{array}{l}>0{,}08\\<0{,}16\end{array}\right\}$	2
J. W.	8	0	0	12:15	0	12:14	0	$\left\{\begin{array}{l}>0{,}04\\<0{,}08\end{array}\right\}$	3
H. Z.	8	0	0	12:15	0	14:16	0	$\left\{\begin{array}{l}>0{,}08\\<0{,}16\end{array}\right\}$	4
M. L.	14	0	0	18:22	0	22:25	0	$\left\{\begin{array}{l}>0{,}04\\<0{,}08\end{array}\right\}$	5
J. B.	3	0	0	14:12	0	20:18	0	$<0{,}01$	6
Ch. D.	7	0	0	14:15	0	0	0	$\left\{\begin{array}{l}>0{,}08\\<0{,}16\end{array}\right\}$	7
O. K.	$1^1/_2$	0	0	14:10	0	0	0	$<0{,}01$	8
K. E.	8	0	0	13:14	0	0	0	$<0{,}01$	9
R. R.	2	0	0	22:18	0	0	0	$<0{,}01$	10
R. K.	$1^1/_2$	0	0	0	0	12:14	0	$\left\{\begin{array}{l}>0{,}32\\<0{,}64\end{array}\right\}$	11
H. H.	13	0	0	0	0	35:40	0	$\left\{\begin{array}{l}>0{,}16\\<0{,}32\end{array}\right\}$	12
W. L.	3	0	0	0	0	10:10	0	$\left\{\begin{array}{l}>0{,}02\\<0{,}04\end{array}\right\}$	13

48 und 72 Stunden erreichten und später unter typischer Schuppung und Pigmentierung abheilten. Von diesen 10 Patienten wiesen 6 auch bei der III. Schick-Probe ($\frac{1}{50}$ d. l. m.) positive Reaktionen auf (Nr. 1—6). Die übrigen 4 Fälle (Nr. 7—10) reagierten auf diese 3. Injektion negativ.

3 weitere Fälle (Tab. 1, Nr. 11—13) reagierten auf die doppelte Schick-Dosis (2. Injektion) noch negativ, zeigten aber zum Teil stark positiven Ausfall der III. Schick-Probe.

Es waren also 13 von insgesamt 25 Schick-negativen Kindern im Verlaufe wiederholter Toxinreaktionen Schick-positiv geworden, was einer Beeinflussung von über 50% der Fälle entspricht. Die Kinder standen im Alter von 9 Monaten bis 14 Jahren. Soweit die kleinen Zahlen solche Schlüsse überhaupt zulassen, scheinen sämtliche Altersstufen des Kindesalters diese Beeinflussung aufzuweisen.

Betrachten wir nun die Anfangsantitoxinwerte dieser 13 Fälle. Von ihnen weisen 5 einen Antitoxintiter auf, der unter $\frac{1}{2\,5}$ A.E. gelegen ist (Nr. 6, 8, 9, 10 und 13). 6 Kinder zeigen noch Werte unter $\frac{1}{5}$ A.E. im Kubikzentimeter (Nr. 1, 2, 3, 4, 5 und 7), und nur in 2 Fällen beträgt der Antitoxintiter mehr als $\frac{1}{5}$ (Nr. 11 und 12). Gerade diese beiden Fälle mit relativ hohen Antitoxinwerten waren erst bei der III. Schick-Probe positiv geworden. Dieser Umstand und die Feststellung der durchwegs recht niedrigen Antitoxinwerte bei den beeinflußbaren Kindern scheinen dafür zu sprechen, daß zum Zustandekommen dieser Beeinflussung eine bestimmte untere Grenze des Anfangsantitoxintiters gegeben sein muß. In diesem Sinne spricht auch eine Beobachtung *Siegls*, die er bei seinen Untersuchungen machen konnte.

Bei einem 6 Monate alten Säugling mit einem Anfangsantitoxintiter von mehr als 0,2 A.E. im Kubikzentimeter konnte er trotz Steigerung der Schick-Dosis auf das Zehnfache ($\frac{1}{5}$ d. l. m.) keine positive Reaktion erzielen, obschon es bei diesem Kinde zu einer Antitoxinsenkung auf etwa den 5. Teil des ursprünglichen Titers kam.

In 9 Fällen (Tab. 2) konnten wir im Verlaufe der wiederholten Schick-Reaktionen Abfall des Blutantitoxintiters nachweisen. Bei 8 dieser 9 Fälle sank der Antitoxintiter schließlich auf Werte unter 0,01 A.E. Besonders bemerkenswert scheint uns das Verhalten des Antitoxinspiegels bei den Fällen 2, 3, 4 und 7 von Tab. 2. Bei diesen kam es bereits 48 Stunden nach Anstellen der I. Schick-Probe zum Absinken des Antitoxinspiegels unter 0,01 A.E. Es war also hier nach insgesamt 2 Schick-Proben (der etwa 8 Tage zurückliegenden, orientierenden und der I. Schick-Probe unserer Versuchsanordnung), welche beide mit einer Toxinmenge, entsprechend $\frac{1}{50}$ d. l. m., also einer *einfachen* Schick-Dosis, angestellt worden waren, zu einem ganz bedeutenden Abfall der Antitoxinwerte gekommen.

Tabelle 2. *Abfall der Antitoxinwerte im Verlaufe wiederholter Schick-Reaktionen.*

Name	Alter, Jahre	Beeinflussung der nachfolgenden Schick-Proben (Positivwerden)	A.-Titer *vor* Anstellung der Schick-Reaktion	A.-Titer 48 Stunden nach der I. Schick-Reaktion	A.-Titer 48 Stunden nach der II. Schick-Reaktion	A.-Titer 48 Stunden nach der III. Schick-Reaktion	Prot. Nr.
K.Sch.	6	II. und III.	$> 0{,}08$ / $< 0{,}16$	$> 0{,}04$ / $< 0{,}08$	$> 0{,}02$ / $< 0{,}16$	$< 0{,}01$	1
J. M.	9 Mon.	II. und III.	$> 0{,}08$ / $< 0{,}16$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	2
J. W.	8	II. und III.	$> 0{,}04$ / $< 0{,}08$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	3
H. Z.	8	II. und III.	$> 0{,}08$ / $< 0{,}16$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	4
M. L.	14	II. und III.	$> 0{,}04$ / $< 0{,}08$	$> 0{,}08$ / $< 0{,}16$	$> 0{,}02$ / $< 0{,}04$	$< 0{,}01$	5
Ch. D.	7	II.	$> 0{,}08$ / $< 0{,}16$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	$> 0{,}01$ / $< 0{,}02$	7
R. K.	$1^1/_2$	III.	$> 0{,}32$ / $< 0{,}64$	$> 0{,}08$ / $< 0{,}16$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	11
H. H.	13	III.	$> 0{,}16$ / $< 0{,}32$	$> 0{,}16$ / $< 0{,}32$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	12
W. L.	3	III.	$> 0{,}02$ / $< 0{,}04$	$> 0{,}08$ / $< 0{,}16$	$> 0{,}08$ / $< 0{,}16$	$> 0{,}32$ / $< 0{,}64$ / $< 0{,}01$	13

Zwei weitere Fälle (Tab. 2, Nr. 11 und 12) sanken nach der II. Schick-Probe mit doppelter Dosis unter 0,01 A.E., die 3 übrigen (Nr. 1, 5 und 13) erst nach der III. Hautprobe. Der in einem Falle (Nr. 7) verzeichnete kleine Anstieg der Antitoxinwerte nach der III. Schick-Reaktion dürfte wohl noch ins Bereich der Fehlergrenze zu rechnen sein.

Im Fall W. L. (Nr. 13) kam es 48 Stunden nach der III. Schick-Reaktion zum Anstieg des Antitoxingehaltes im Serum. Obschon der Antitoxingehalt vor der III. Injektion $>0{,}08$ betrug, wurde die III. Schick-Reaktion am 5. Tage schwach positiv (10:10). Die Auswertung des am 6. Tage nach der III. Schick-Reaktion entnommenen Blutes ergab dann einen Antitoxinabfall unter 0,01.

Es handelte sich hier um eine etwas komplizierter ablaufende Reaktion, die im Prinzip auf ähnliche Gesetzmäßigkeiten zurückzuführen ist wie das Positivwerden der Schick-Reaktionen bei den andern Fällen.

Aus den beiden Tab. 1 und 2 gehen nun die folgenden Tatsachen klar hervor: 1. Alle Fälle, bei denen es zu Abfall der Blutantitoxinwerte gekommen war, wiesen auch deutliche Beeinflussung ihrer Schick-Proben auf. Die II. und III. oder *eine* dieser beiden Schick-Reaktionen fielen immer positiv aus. 2. Alle Kinder, deren Intracutanproben sich beeinflussen ließen, zeigten schließlich Antitoxinwerte von unter $\frac{1}{100}$ A.E. im Kubikzentimeter.

Es ist nicht unwahrscheinlich, daß auch in diesen Fällen noch ein weiteres Absinken des Antitoxintiters erfolgt ist. Sicheres können wir aber darüber nicht aussagen, da wir bei den Auswertungen des Antitoxintiters 0,01 A.E. im Kubikzentimeter als untere Grenze angesetzt hatten.

Auffallend erscheint uns vor allem der hohe Prozentsatz, in dem durch kleine Toxinreize der Diphtherie-Antitoxintiter beeinflußt werden konnte. In 4 von 25 Fällen (16%) genügte schon *ein*malige Reinjektion einer Schick-Dosis, um Abfall der Antitoxinwerte unter $\frac{1}{100}$ A.E. im Kubikzentimeter hervorzurufen.

Es war also der Abfall des Antitoxintiters im Blutserum stets im Positivwerden der nachfolgenden Schick-Reaktionen zum Ausdruck gekommen. Diese Feststellung konnte von dem einen von uns, *Lorenz*, schon früher in anderem Zusammenhange gemacht werden.

Bei 3 Schick-negativen Kindern ließ sich durch intravenöse Injektion von Pyrifer Abfall des Diphtherie-Antitoxinspiegels im Blute erzielen. Mit dem Abfall der Antitoxinwerte unter die Grenze von $\frac{1}{30}$ A.E. im Kubikzentimeter waren die Schick-Proben positiv geworden.

2.

Bei 12 Schick-negativen Kindern war durch die Wiederholung der Schick-Reaktionen keine merkliche Beeinflussung der nachfolgenden Intracutanproben oder des Diphtherie-Antitoxintiters im Blutserum aufgetreten (Tab. 3). Nur bei dem Kinde M. N. (Nr. 23) wurde am 5. Tage nach der Injektion die I. Schick-Probe positiv, während die nachfolgenden dauernd negativ blieben. Bei diesem Patienten fand sich bei allen Auswertungen ein Antitoxingehalt von unter 0,01 A.E.

Die fortlaufenden Antitoxinuntersuchungen an allen unbeeinflußbaren Fällen ergaben keine oder nur unbedeutende Schwankungen, so daß wir auf die tabellarische Wiedergabe derselben verzichten zu können glauben. Dagegen zeigt die Betrachtung der *Anfangs*antitoxinwerte dieser Kinder einige bemerkenswerte Tatsachen. Nur 5 von diesen *dauernd* Schick-negativen Fällen (Nr. 14, 16, 20, 21 und 22) wiesen einen Antitoxinspiegel von über $\frac{1}{25}$ A.E. im Kubikzentimeter auf. 4 Kinder (Nr. 15, 17, 18 und 19) zeigten Antitoxinwerte zwischen $\frac{1}{25}$ und $\frac{1}{50}$ A.E. im Kubikzentimeter, während wir bei 3 Fällen (Nr. 23, 24 und 25) die Werte unter $\frac{1}{100}$ A.E. gelegen fanden.

Nach den Anschauungen der meisten Autoren bedeutet Absinken der Blutantitoxinwerte unter die Grenze von $\frac{1}{30}$ A.E. Schutzlosigkeit der betreffenden Individuen gegen Diphtherie. Wie aus den Untersuchungen *Siegls* und aus unseren eigenen Versuchen hervorgeht, ist ein solches Absinken nach Injektion der einer Schick-Dosis entsprechenden Diphtherietoxinmenge keine seltene Erscheinung. Wenn nun die vielfach geäußerte Annahme zu Recht bestünde, daß das Vorhan-

Tabelle 3. *Fehlende Beeinflussung negativer Schick-Proben.*

Name	Alter, Jahre	I. Schick-Probe $\frac{1}{50}$ d. l. m.	Kontr.	II. Schick-Probe $\frac{1}{25}$ d. l. m.	Kontr.	III. Schick-Probe $\frac{1}{50}$ d. l. m.	Kontr.	Antitoxintiter im Blutserum vor Anstellung der Schick-Proben	Prot.-Nr.
J. K.	3	0	0	0	0	0	0	$> 0{,}04$ / $< 0{,}08$	14
A. A.	7 Mon.	0	0	0	0	0	0	$> 0{,}02$ / $< 0{,}04$	15
Ch. S.	$5^1/_2$	0	0	0	0	0	0	$> 0{,}32$ / $< 0{,}64$	16
M. E.	1	0	0	0	0	0	0	$> 0{,}02$ / $< 0{,}04$	17
M. V.	$2^1/_2$	0	0	0	0	0	0	$> 0{,}02$ / $< 0{,}04$	18
Th. Z.	11	0	0	0	0	0	0	$> 0{,}02$ / $< 0{,}04$	19
H. K.	$1^1/_2$	0	0	0	0	0	0	$> 0{,}08$ / $< 0{,}32$	20
A. D.	$4^1/_2$	0	0	0	0	0	0	$> 0{,}16$ / $< 0{,}32$	21
L. W.	7	0	0	0	0	0	0	$> 0{,}04$ / $< 0{,}08$	22
M. N.	$3^1/_2$	0 / (15:13)	0	0	0	0	0	$< 0{,}01$	23
L. U.	5	0	0	0	0	0	0	$< 0{,}01$	24
M. K.	$4^1/_2$	0	0	0	0	0	0	$< 0{,}01$	25

densein einer bestimmten Antitoxinmenge im Blute die *alleinige* Grundlage der antitoxischen und antiinfektiösen Diphtherieimmunität bilde, so müßte man wohl bei den in größtem Maßstabe ausgeführten diagnostischen Impfungen mittels der Intracutanprobe von *Schick* viel öfter Erkrankungen an Diphtherie beobachten können, als es tatsächlich der Fall ist. Gegen eine solche Annahme scheinen auch die großen amerikanischen Statistiken über die aktive Diphtherieimmunisierung zu sprechen (*Park, Zingher*). Wir müssen also folgern, daß zum Zustandekommen eines wirksamen Schutzes gegen die Erkrankung an Diphtherie neben dem Antitoxingehalte im Blute vor allem der Zustand der Gewebe maßgebend ist, daß also ein bloßes Absinken des Antitoxintiters im Blutserum noch nicht genügt, um bei bestehender Infektionsmöglichkeit zur Erkrankung zu führen.

Welche Bedeutung können wir nun unseren Versuchen für die Bewertung des positiven oder negativen Ausfalles des Schick-Tests beimessen? *Schick* und *Michiels* haben im Jahre 1912 als erste feste Be-

ziehungen zwischen der Intracutanprobe mit Diphtherietoxin und dem Antitoxintiter im Blute aufgedeckt. Sie fanden mit großer Regelmäßigkeit bei Schick-negativen Kindern Antitoxinwerte, die $\frac{1}{3\,0}$ bis $\frac{1}{2\,5}$ A.E. im Kubikzentimeter überstiegen, während Schick-positive niedrigere Werte aufwiesen. Sie schlossen daraus, daß die Grenze, von der ab die Intracutanprobe negativ ausfällt, etwa bei Antitoxinwerten von $\frac{1}{3\,0}$ bis $\frac{1}{2\,5}$ A.E. gelegen sei. Im Sinne der von *v. Behring* aufgestellten Lehre, daß ein Antitoxingehalt im Blute von $\frac{1}{1\,0\,0}$ bis $\frac{1}{2\,0}$ A.E. ausreichenden Schutz gegen eine Erkrankung an Diphtherie gewähre, wurden die Schick-positiven Individuen als empfänglich, die Schick-negativen dagegen als unempfindlich bezeichnet. Im letzten Jahrzehnte haben nun zahlreiche Autoren, vor allem in Amerika (*Park, Zingher*), an großem Materiale mit Hilfe der Intracutanprobe diphtherieempfängliche und -nichtempfängliche Individuen zu trennen versucht und sich besonders bei der aktiven Immunisierung dieser Unterscheidung im weitesten Ausmaße bedient.

Gegen die Gleichsetzung der beiden Begriffe: Schick-positiv = empfänglich und Schick-negativ = unempfänglich für Diphtherie wurden in den letzten Jahren, wie uns scheint, berechtigte Einwände erhoben (*Friedberger, Jensen, Kolle, Pockels*). Es wurden Zweifel darüber laut, ob die Schick-Reaktion in jedem Falle geeignet ist, uns über den Gehalt des Blutes an Diphtherieantitoxin Aufschluß zu geben. Es soll hier nicht auf die Frage eingegangen werden, inwieweit überhaupt Empfänglichkeit oder Unempfänglichkeit für Diphtherie durch den Gehalt des Blutes an Antitoxin bedingt ist und wie sehr dabei auch andere Momente eine Rolle spielen. Wenn man aber an den *Behring*schen Anschauungen festhält, erheben sich gegen die Anwendung der Schick-Probe zur Beurteilung der Diphtherieimmunität ernste Bedenken. Mehrfach wurden bei Kindern mit negativen Schick-Proben Blutantitoxinwerte von weit unter $\frac{1}{1\,0\,0}$ A.E. im Kubikzentimeter gefunden (*Kellogg* und *Stevens, Opitz, Pockels*).

Zwar haben in neuerer Zeit — um ähnliche Einwände zu entkräften — *Schick, v. Gröer* und *Kassowitz* behauptet, daß schon bei weit geringem Antitoxingehalt des Blutes (0,005 A.E. im Kubikzentimeter), als man bisher für möglich gehalten habe, negative Schick-Reaktion, also Immunität, vorhanden sein könne. Sie finden also zwischen Ausfall der Toxinreaktion und Höhe des Antitoxinspiegels im Blute nicht mehr die früher beschriebene Gesetzmäßigkeit, halten aber dennoch an der Auffassung fest, daß negativer Ausfall der Schick-Probe Immunität gegen Diphtherie zu bedeuten habe.

Demgegenüber weisen wir auf die Untersuchungen von *Jensen* hin, der unter 27 Schick-negativen Kindern nur bei 14 einen Antitoxintiter von mehr als 0,03 A.E. im Kubikzentimeter nachweisen konnte. Bei

4 Fällen lag der Antitoxinspiegel sogar unter $\frac{1}{200}$ A.E. Dagegen zeigten die Kinder, welche Schick-positiv reagierten, sämtlich (100%) Antitoxinwerte unter 0,03 A.E.

Nachdem schon früher (*Friedberger*, *Kolle*, *Pockels* u. a.) die Intracutanprobe von *Schick* als Indicator für den Blutantitoxintiter abgelehnt worden war, kommt nun *Jensen* auf Grund seiner Befunde zu den folgenden Schlüssen: *Positive* Schick-Reaktion hat, da sie in 100% der Fälle einen Antitoxintiter unter $\frac{1}{30}$ A.E. im Kubikzentimeter anzeigt, *reelle* Bedeutung. Mittels der *negativen* Schick-Probe ist es dagegen *nicht* möglich, die Individuen in empfängliche und unempfängliche zu trennen.

Betrachten wir nun unsere Fälle auf das Verhalten von Schick-Reaktion und Antitoxintiter. In Tab. 4 sind die Anfangsantitoxinwerte der 25 untersuchten Fälle verzeichnet und nach der Höhe der gefundenen Antitoxinmengen geordnet. Bei allen Kindern war zur Zeit dieser Antitoxinauswertungen die Schick-Reaktion negativ. Bei 7 Kindern (28%) fanden sich Antitoxinwerte unter 0,01 A.E. im Kubikzentimeter. Fünf weitere Kinder (20%) hatten einen Antitoxintiter zwischen 0,01 und 0,04 A.E. *In fast der Hälfte der Fälle (48%) betrug also der Antitoxingehalt des Serums der Schick-negativen Kinder weniger als $\frac{1}{25}$ A.E. im Kubikzentimeter.*

Es muß dabei allerdings hervorgehoben werden, daß bei 5 von den 12 Fällen mit derart niedrigen Antitoxinwerten (unter $\frac{1}{25}$ A.E.) bei der Wiederholung der Toxininjektionen positive Reaktionen auftraten.

Hierbei gelang es, in 4 von 5 Fällen schon durch die *ein*malige Reinjektion positiven Ausfall der Hautproben zu erzielen und damit diesen mit dem Antitoxintiter im Blutserum in Einklang zu bringen. Auf diese Tatsache wollen wir später noch zurückkommen, da sie uns für die Bewertung der Schick-Probe als Indicator des Diphtherie-Antitoxinspiegels im Blute nicht unwesentlich erscheint.

Die übrigen 7 Schick-negativen Kinder (Tab. 4) mit niedrigen Anfangsantitoxinwerten (unter $\frac{1}{25}$ A.E. im Kubikzentimeter) blieben im Verlaufe unserer ganzen Versuche eindeutig Schick-negativ. Auch in ihrem Blutantitoxingehalt traten keine wesentlichen Veränderungen auf.

Tabelle 4. *Antitoxinwerte im Blutserum vor Anstellung der I. Schick-Reaktion. (Orientierende Schick-Probe:* θ.)

Lebensalter	A.-Titer $<0{,}01$	A.-Titer $>0{,}01$ $<0{,}04$	A.-Titer $>0{,}04$ $<0{,}08$	A.-Titer $>0{,}08$ $<0{,}16$	A.-Titer $>0{,}16$ $<0{,}32$	A.-Titer $>0{,}32$ $<0{,}64$
1 bis 5 Jahre .	5	4	1	2	1	1
6 „ 9 „ .	2	θ	2	3	θ	1
10 „ 14 „ .	θ	1	1	θ	1	θ
Gesamtzahl der Fälle	7 (28%)	5 (20%)	4 (16%)	5 (20%)	2 (8%)	2 (8%)

Die aus unseren Untersuchungsergebnissen abzuleitenden Folgerungen für die Bewertung der Schick-Reaktion scheinen uns für positiven und negativen Ausfall verschieden zu sein:

1. Positive Schick-Reaktion.

Bei Auftreten positiver Schick-Proben fanden wir *stets* Antitoxinwerte unter $\frac{1}{2^{1}5}$ A.E. im Kubikzentimeter. Auch alle jene Antitoxinwerte Schick-negativer Kinder, welche anfangs weit über dieser Grenze lagen, sanken mit dem Positivwerden der Intracutanproben unter diesen Wert ab. *Es zeigte uns also positive Schick-Reaktion in allen Fällen an, daß die Antitoxinwerte im Blutserum unter $\frac{1}{25}$ A.E. lagen.* Mit diesen Feststellungen befinden wir uns in Übereinstimmung mit *Jensen*, der, wie bereits berichtet worden ist, bei allen von ihm untersuchten Schick-positiven Fällen Antitoxinwerte von unter $\frac{1}{8^{1}0}$ A.E. im Kubikzentimeter vorfand.

2. Negative Schick-Reaktion.

Die negative Schick-Reaktion ist uns nicht unbedingt ein Beweis für einen hohen Diphtherieantitoxintiter im Blute. In einem hohen Prozentsatz der Fälle finden wir bei negativem Ausfall der Intracutanprobe Antitoxinwerte von unter 0,01 A.E. im Kubikzentimeter.

Von 25 untersuchten Schick-negativen Kindern wiesen nur 13 einen Antitoxintiter von über $\frac{1}{2^{1}5}$ A.E. im Kubikzentimeter auf. Bei 5 Fällen lag derselbe zwischen $\frac{1}{2^{1}5}$ und $\frac{1}{1^{1}0}$ A.E. und bei 7 Fällen unter $\frac{1}{1^{1}0}$ A.E. im Kubikzentimeter. In 13 Fällen konnte durch die 1. Wiederholung der Schick-Probe mit der doppelten Schick-Dosis ($\frac{1}{2^{1}5}$ d. l. m.) und durch 2. Wiederholung mit einfacher Schick-Dosis ($\frac{1}{5^{1}0}$ d. l. m.) Positivwerden der früher negativen Reaktionen erzielt werden. Dabei waren bei den beeinflußbaren Schick-negativen Fällen größtenteils von vornherein tiefe Antitoxinwerte (unter $\frac{1}{2^{1}5}$ A.E.) vorhanden. Ausgesprochen hoher Antitoxintiter im Blute scheint Positivwerden der Schick-Proben nach mehrfach wiederholten Toxininjektionen zu verhindern.

Während wir also einerseits oft sehen, daß bei *negativer* Schick-Reaktion Antitoxinwerte unter 0,01 A.E. im Kubikzentimeter vorliegen, also das Verhältnis zwischen Intracutanprobe und Antitoxintiter nicht den von *Schick* und seinen Mitarbeitern gemachten Beobachtungen entspricht, stimmen in allen jenen Fällen, die Schick-*positiv sind* oder dieses durch mehrfache Schick-Proben erst *werden*, Hautprobe und Antitoxintiter überein. In keinem Falle konnten wir bei Schick-positiv gewordenen Kindern Antitoxinmengen von über $\frac{1}{2^{1}5}$ A.E. im Kubikzentimeter Blut nachweisen.

Kann man also bei Schick-negativen Kindern nicht ohne weiteres annehmen, daß der Blutantitoxinspiegel — und damit vielleicht die

Immunität der Kinder — die notwendige Höhe aufweist, so läßt sich in diagnostischer Hinsicht diesen Verhältnissen dadurch Rechnung tragen, daß man bei Schick-negativen Kindern die Toxinreaktion ein- bis zweimal wiederholt in der Art, wie es hier angegeben wurde.

Zusammenfassung.

1. Bei 13 von 25 Schick-negativen Kindern konnte durch ein- bis zweimalige Wiederholung der Toxinproben in Abständen von je 48 Stunden positiver Ausfall der nachfolgenden Intracutanproben erzielt werden.

2. In 9 Fällen war gleichzeitig deutlicher Abfall der Diphtherieantitoxinwerte im Blutserum nachweisbar, der bei 4 Kindern bereits nach der I. Schick-Probe auftrat.

3. In ungefähr der Hälfte (12) der untersuchten Fälle fanden sich bei *negativem* Ausfall der Schick-Reaktionen Blutantitoxinwerte von unter $\frac{1}{25}$ A.E. im Kubikzentimeter.

4. Ausgesprochen hoher Antitoxintiter im Blute scheint Positivwerden der Schick-Proben nach mehrfach wiederholten Toxininjektionen in den meisten Fällen zu verhindern.

5. Bei positivem Ausfall der Intracutanprobe lagen die Diphtherieantitoxinwerte derselben Kinder *stets* unter $\frac{1}{25}$ A.E. im Kubikzentimeter Blut.

6. Negative Schick-Reaktion ergab keine sicheren Aufschlüsse über den Gehalt des Blutes an Diphtherieantitoxin.

Literaturverzeichnis.

Friedberger, Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 341—344 u. 389—393. — *Jensen*, Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk., Dresden 1931. Berlin: F. C. W. Vogel 1932. S. 184—189. — *Kellogg* u. *Stevens*, J. amer. med. Assoc. **89**, 273. — *Kolle*, *Prigge* u. *Fischer*, Med. Klin. **1932**, 41—44. — *Lorenz*, Z. Kinderheilk. **52**, H. 2 (1932). — *Opitz*, Klin. Wschr. **8**, 1701 (1929). — *Park* u. *Zingher*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, Nr 7 (1924). — *Pockels*, Klin. Wschr. **6**, 2137 (1927). — Dtsch. med. Wschr. **1929**, 564; **1931**, 1017—1018. — *Schick* u. *Michiels*, Z. Kinderheilk. **5**, 349—354 (1912). — *Schick*, *v. Gröer* u. *Kassowitz*, Handbuch der biol. Arbeitsmeth. **1924**, Abt. 13, Teil 2, H. 3. — *Siegl*, Arch. Kinderheilk. **88**, H. 2/3. — *Zingher*, Arch. pediatr. **38** (1921).

Düsseldorf, Moorenstr. 5.

(Aus dem Laboratorium [Leiter: Dr. phil. et med. *H. Mai*] der Universitäts-Kinderklinik München [Direktion: Geh.-Rat *v. Pfaundler*].)

Über die Phosphorverbindungen der Milch.

Differenzierung, Nachweis und Verhalten während der Lactationsperiode.

Von

Walter Hochheimer.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 18. August 1932.*)

Die Begriffe der Verdoppelungszeit und der Lactationsperiode hat *Bunge* als biologische Größen der Milchphysiologie aufgestellt. Die Kenntnis ihres Inhalts, die Artverschiedenheit der Milchzusammensetzung je nach der Wachstumsintensität des Gesäugten sowie die gesetzmäßigen Veränderungen vom Einsetzen der Sekretion an sind längst Altbesitz physiologischen Wissens geworden. Freilich kann dies nur für die elementare Zusammensetzung Geltung haben; über Veränderungen chemischer Individuen sind wir nach Art und Menge sogar sehr schlecht orientiert.

Diesen Mangel empfinden wir beim Phosphor und seinen Verbindungen ganz besonders schwerwiegend, weil uns die letzten Jahre eine geradezu überraschende Fülle von körpereigenen, phosphorhaltigen Substanzen kennen gelehrt haben, die nicht nur bei der Muskelenergetik und Kreislaufdynamik eine gewisse Rolle spielen, sondern auch in den Stoffwechsel sehr wesentlich eingreifen, somit bei krankhaften Störungen, besonders bei Rachitis und Tetanie, erhöhtes Interesse beanspruchen.

Vom totalen Phosphorgehalt wissen wir — ebenfalls durch *Bunge* — nur, daß er im Laufe der Lactation abnimmt, dagegen fehlt uns bislang jede Kenntnis darüber, ob sich die einzelnen Phosphorfraktionen gleichmäßig an den Veränderungen beteiligen.

Die Unterschiede, welche in der chemischen Milchzusammensetzung zur Beobachtung kommen, sind sehr zahlreich und durch mancherlei Ursachen bedingt. Bei unserer Fragenstellung lag uns natürlich nichts an einer solchen der Individuen oder der Rasse, des Alters oder der Zahl vorangegangener Geburten, da unsere Befunde nicht zu anderen

LIBRARY

Tieren, Tierarten oder zu den Verhältnissen beim Menschen zahlenmäßig in Beziehung gesetzt werden sollen, wohl aber nach der Art des Verlaufes. Daher hatten wir acht, Schwankungen zu vermeiden, die durch mangelhafte Durchmischung oder Entnahme zustande kommen konnten, sowie Differenzen, die während eines Melkaktes oder hinsichtlich der Tageszeit auftreten. Bekanntlich ist die Morgenmilch wesentlich fettärmer als die übrige Tagesproduktion. Auch bei der Melkzeit selbst steigt der Gehalt an Fett wie auch an anderen Substanzen dergestalt an, daß die zuletzt abgesonderten Anteile unvergleichlich konzentrierter sind als die ersten. Man hat beispielsweise bei einem Kalb mit einer Speiseröhrenfistel den Fettgehalt der abgesaugten Milch von 1,3 auf zuletzt 11,5% während einer einzigen Mahlzeit ansteigen sehen.

Diese wenigen Erwägungen mögen als Hinweis genügen, wie schwer es hält, hier zu sicheren Werten zu gelangen. Die Milch entbehrt ebenso völlig einer strengen Einstellung, wie sie das Blut besitzt, mit dem sie sonst so viele physikalische, chemische und biologische Ähnlichkeiten hat, welche ihr sogar den Namen „weißes Blut" eintrugen.

Hat man es mit einem Versuchstier zu tun, — wir wählten aus äußeren Gründen die Ziege statt der Kuh —, so lassen sich Wartung und Pflege, Futter sowie die Milchentnahme genügend einheitlich gestalten und überwachen. Die Milchproben müssen jeweils nach gründlicher Durchmischung der gesamten Menge entnommen werden, welche innerhalb von 24 Stunden gewonnen und im Dunkeln kühl aufbewahrt worden war. Völlige Entleerung der Euter ist natürlich strenge Voraussetzung.

Viel schwieriger gestalten sich diese Umstände bei Gewinnung von Frauenmilch. Das exakteste der überhaupt ausführbaren Verfahren besteht darin, die ersten und letzten Anteile einer — auch durch das Kind ausgeführten — Brustentleerung gemischt zu verwenden.

Auf einem vorwiegend biologischen Wege hat *Kay*[1] in der Milch vorhandene Phosphorverbindungen unterschieden. Sieht man vom Casein-Phosphor, von den Phosphatiden sowie vom freien anorganischen Phosphat ab, das übrigens nach den neuesten Feststellungen aus dem Physiologisch-chemischen Institut zu Basel in hohen Beträgen an Casein adsorbiert ist und mit ihm ausfällt, so lassen sich verschiedenartige säurelösliche Phosphorester dadurch vermuten, daß ein Teil durch Muskelphosphatase, ein zweiter durch Knochenphosphatase leicht zerlegt wird, der Rest aber ziemlich stabil erscheint. Darüber hinaus hat *Kay* eine Phosphorverbindung isoliert, die Adenin und eine Pentose enthält[2].

Eine exakt chemische Unterteilung des Phosphorgehaltes hat erstmals *Lenstrup* vorgenommen[3]. Er trennt in Anlehnung an die Blutphysiologie nach dem Verhalten gegenüber Trichloressigsäure vom säurelöslichen den säureunlöslichen Phosphor ab.

BOSTON MEDICAL
★ MAR 5 1963 ★

In der Fraktion des säurelöslichen Phosphors bestimmt er den anorganischen Anteil und betrachtet den Rest als organisch gebunden.

	Total-P	Säureunlösl. P	Säurelöslicher P		
			Total	Anorganisch	Organisch
Frauenmilch.	14,2	2,6	11,6	5,1	6,5
Kuhmilch . .	95,4	17,1	78,3	67,1	11,2

Henrici[4] hat in einer kurzen Studie die Befunde *Lenstrups* bestätigt. Ebenso kam *Heymann*[5] gleichzeitig mit uns zu übereinstimmenden Ergebnissen.

Verfahren.

Die Entfernung der Eiweißkörper aus der Milch mit Trichloressigsäure ist nicht immer ganz einfach und erfordert für jede Milchart ein anderes Vorgehen. Es gilt nämlich, hinsichtlich der anzuwendenden Säurekonzentration die richtige Menge zu finden, bei der zwar alles Protein koaguliert, aber auch kein Casein erneut in Lösung geht. Wir gingen bei der Ziegenmilch zunächst so vor, die unverdünnte Milch mit 5proz. Trichloressigsäure zu gleichen Teilen zu versetzen und nach 30—40 Minuten zu filtrieren. Dabei bleiben zwar noch Spuren von Protein in Lösung, die indessen bei Anwendung der Strychnin-Molybdänmethode der Phosphorbestimmung keine die Gesamtbeurteilung störenden Fehler verursachten. Trotzdem entschlossen wir uns später, auch diese Eiweißreste noch zu entfernen. Da wir wegen des Phosphorgehaltes peinlichst jede Caseinspur vermeiden mußten, zogen wir der Erhöhung der Trichloressigsäurekonzentration ein umständlicheres Verfahren vor, nämlich eine erneute Fällung des Säurefiltrates mit 96proz. Alkohol. Wir wählten dabei eine Verdünnung von 4 auf 5, was bei der Berechnung zu berücksichtigen ist.

Zur Bestimmung der gesamten säurelöslichen P-Menge wird das auf die eben beschriebene Art gewonnene Säurefiltrat auf feuchtem Wege verascht und dann der Phosphor nach *Embden* gewichtsanalytisch bestimmt. Wir ziehen diese Phosphorbestimmung als die exakteste jeder anderen, insbesondere der kolorimetrischen, vor.

In einem anderen Anteil des Filtrates fällt man ohne vorherige Veraschung direkt mit dem Embdenschen Strychnin-Molybdänsäurereagens und erhält auf diese Weise den „direkt bestimmbaren Phosphor". Diese Fraktion besteht größtenteils aus dem „wahren anorganischen Phosphat", zum kleineren Teil entstammt ihr Phosphor den Phosphagenen, Verbindungen also von Phosphorsäure mit Kreatin oder Guanidin, die in saurer Lösung sehr leicht zerfallen. Man kann jedoch in dem möglichst rasch ammoniakalisch gemachten Trichloressigsäurefiltrat nach dem Vorgehen von *Mathison*[6] mit Magnesiumcitrat das „wahre anorganische Phosphat" fällen und aus der Differenz des erhaltenen Wertes und des direkt bestimmbaren Phosphors auf Phosphagenphosphor schließen. Selbst bei tagelangem Stehen zerfällt kein Phosphagen in ammoniakalischer Lösung.

Verascht man nun genuine Milch auf nassem Wege oder — sehr vorsichtig — in der Platinschale und ermittelt den Phosphorgehalt der Asche, so lassen sich folgende Phosphorfraktionen zahlenmäßig fassen, die wir zunächst mit den in der Muskel- und Blutphysiologie üblichen Bezeichnungen belegen wollen und für die wir die Mittelwerte der in dieser Arbeit gefundenen Menge gleich hier einsetzen wollen (s. a. Abb. 3):

	mg P auf 100 g		
	Kuhmilch	Ziegenmilch	Frauenmilch
I. Totalphosphor	91	89	12
A. Säureunlöslicher Phosphor	20	21	2
B. Säurelöslicher Phosphor = Gesamtphosphat	71	68	10
1. Organisch gebundener P	8	10	5
2. Direkt bestimmbarer P	63	58	5
a) „Wahrer organischer P"	58	52	—
b) Phosphagen-P	5	6	—

Aus dem mitgeteilten Verfahren geht hervor, daß es nicht nötig ist, sämtliche Fraktionen gesondert zu bestimmen. Vielmehr geht natürlich der Wert A für den säureunlöslichen Phosphor der Milch ohne weiteres aus der Differenz zwischen totalem Phosphor und säurelöslichem Gesamtphosphat hervor, wie man ebenso durch Abzug des Betrages an direkt bestimmbarem Phosphor vom Gesamtphosphat Aufschluß über die Größe des organisch-gebundenen, säurelöslichen Phosphors erhält, ganz analog der Feststellung des Phosphagenphosphates.

Eine Einschränkung der bisher üblichen Bezeichnungsweise scheint uns schon hier nötig. Wir glauben den Nachweis erbracht zu haben, daß die Milch Pyrophosphorsäure enthält. Ihre Alkalisalze sind nun zwar säurelöslich, aber nicht direkt bestimmbar und trotzdem keine organischen Verbindungen, in deren Fraktion Pyrophosphat erscheint. Richtiger muß dieser Anteil also „organisch-gebundener *und* Pyrophosphat-P" heißen.

Der Verlauf der einzelnen Phosphorfraktionen während der Lactationszeit wurde nun zunächst an einer ziemlich jungen, erstmals lammenden Ziege vom 5. Lactationstage an beobachtet. Zwar steigt sowohl der totale wie auch der direkt bestimmbare Phosphorgehalt der Milch in den ersten Tagen eine Kleinigkeit an, doch zeigen dann im ganzen weiteren Verlauf alle Werte fallende Tendenz. Der Anteil des Gesamtphosphates ergibt anfangs einen relativ hohen Wert, mit anderen Worten, es scheint wenig säureunlöslicher Phosphor im Gegensatz zum organischen säurelöslichen Phosphor vorhanden zu sein. Der weitere Verlauf läßt eine auffallende Parallelität aller P-Fraktionen erkennen; auch die Gesamtaschenwerte zeigen einen gleichsinnigen Verlauf.

Dann wurden an einer älteren, zum 5. mal lammenden Ziege in über $^1/_4$jähriger Beobachtungszeit vom 6. Lactationstage an ganz ähnliche Ergebnisse gewonnen. Sie bestätigen durchaus die Erfahrungen des ersten Untersuchungsverlaufes. Auch hier zunächst relativ geringe Differenz zwischen totalem und säurelöslichem Phosphor und verhältnismäßig große, organische, säurelösliche Fraktion. Wieder zeigt sich ein für alle Anteile einschließlich der Gesamtasche gleichförmiger Kurvenverlauf.

An einem 3. Tier, einer 7jährigen, zum 5. mal lammenden Ziege, konnten wir endlich auch das Colostrum vom 1. Tag an mit verwenden.

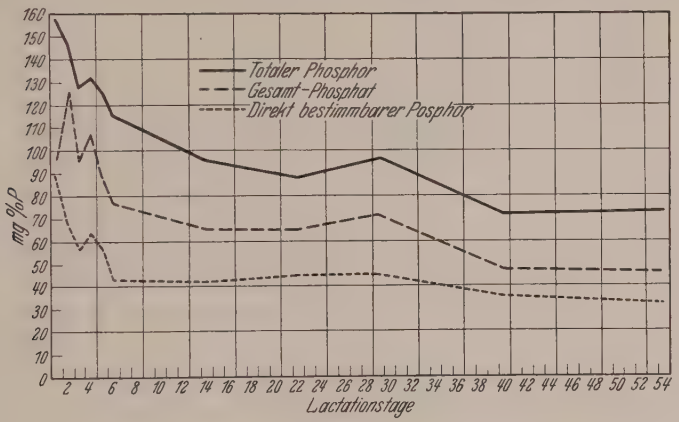


Abb. 1.

Das anfängliche Sekret bot die typischen Befunde des Colostrums, gelbliche Farbe, visköse Beschaffenheit, Gerinnung beim Kochen, Colostrumkörperchen sowie eine nach *Mai* und *Keller*[54] zu erwartende hohe Chlorzuckerzahl.

Die Abb. 1 zeigt graphisch dargestellt den Konzentrationsverlauf der Phosphorfraktionen. Sowohl der totale wie auch der direkt bestimmbare Phosphor fallen von einem hohen Colostrumwert in der Übergangsmilch in ruhigem Kurvenverlauf miteinander ganz gleichförmig ab. Die sinkende Tendenz bleibt, wie aus den vorangehenden Untersuchungen zu erwarten war, dauernd erhalten.

Ganz anders läuft der gesamte Anteil des säurelöslichen Phosphors, der im Colostrum relativ gering erscheint, dann deutlich ansteigt und sich erst im Übergangsstadium den anderen Werten anpaßt.

Die Aschenwerte (nicht in die Abbildung aufgenommen) verlaufen in einer erst steil abfallenden, sich allmählich zur Horizontalen verflachenden Kurve. Die Beurteilung der drei analysierten Milchen betont neben einer im ganzen recht weitgehenden Übereinstimmung ganz be-

sonders die nach oben gerichtete Zacke während der Übergangsperiode, die auch bei den zwei ersten Vorversuchen mit erfaßt werden konnte. Die Erhebung betrifft alle P-Fraktionen und den Stickstoff. Sie tritt bei den 3 Tieren nicht zu gleicher Zeit ein und zeigt auch jeweils eine verschiedene Form. Offenbar verläuft der Übergang der Vormilch zur reifen Milch nicht ganz gleichförmig, es treten quasi colostrale Rückschläge auf. Aber auch diese zeigen, genau wie die gesamte lange Beobachtungszeit, deutlich das Bestreben, das Verhältnis der einzelnen Phosphorfraktionen untereinander zu wahren.

Die einzige Beobachtung, die wir am Menschen anzustellen Gelegenheit hatten, brachte merkwürdigerweise ein ganz anderes Ergebnis, das in Abb. 2 dargestellt ist. Hier steigt nämlich in den Tagen der Colostrumsekretion, die auffallend lange (5—6 Tage) und mit allen typischen Zeichen anhielt, die Konzentration aller Phosphor-Fraktionen und der Asche steil an. (Eine geringe Ausnahme am 1. Tag im totalen Phosphorgehalt durchbricht diese Tatsache nicht.) Vom Höhepunkt, der mit dem Übergang in die reife Milch zusammenfällt, an sinken alle Werte erst rascher, dann allmählich und untereinander vollkommen parallel ab. Der colostrale Teil zeigt also ein vom untersuchten Tier ganz unterschiedliches Bild, während der Verlauf der reifen Milch in beiden Fällen große Ähnlichkeit aufweist. Freilich würde auch hier erst die Feststellung übereinstimmender Ergebnisse an mehreren Frauen zu voller Sicherheit berechtigen, daß die Verhältnisse beim Tier prinzipiell verschieden vom Frauencolostrum sind.

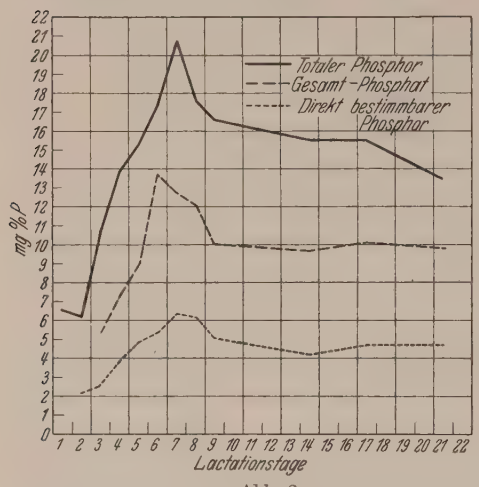


Abb. 2.

Erblickt man in der Sekretion der Milch als der einzigen natürlichen Nahrung eines Säugers einen zweckmäßigen Vorgang und erachtet daher auch im einzelnen die Milchbestandteile inhalts- und mengenmäßig als zweckentsprechend dargeboten, so darf man diese Betrachtungsweise wohl auf die einzelnen Phosphorverbindungen ausdehnen und vermuten, daß dem wachsenden Organismus ein bestimmter Betrag von all diesen Substanzen zugeführt werden soll.

Um welche Substanzen handelt es sich dabei?

Was man in der Milch als nicht säurelöslichen Phosphor anspricht, dürfte größtenteils dem Casein entstammen. Daneben liefern die Phosphatide einen gewissen Beitrag, obwohl sie nicht ganz säurestabil sind. Das Lecithin wird beispielsweise durch Säuren zum Teil gespalten, die dabei auftretende Glycerinphosphorsäure würde so in der säurelöslichen organischen P-Fraktion erscheinen. Darüber haben wir indessen jetzt keine Untersuchungen angestellt, uns interessierten ausschließlich die säurelöslichen Substanzen.

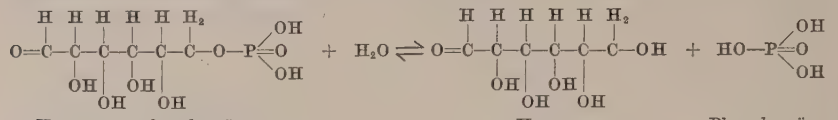
Wir legten uns die Frage vor, ob der Phosphor, der im proteinfreien Säurefiltrat der Milch in organischer Bindung vorliegt, etwa ähnlichen Stoffen angehören könnte, wie sie der eiweißfreie Muskelsaft besitzt. Dabei glaubten wir dem Vorkommen zweier Körper besondere Beachtung beimessen zu können, der Hexosephosphorsäure und der Adenosinphosphorsäure. Esterartige Verbindungen von Zucker und Phosphorsäure sind schon seit längerer Zeit bei der alkoholischen Hefengärung beobachtet und als Zwischenprodukt dieses Vorganges erkannt worden[7-14].

Aber auch im tierischen Organismus, der bekanntlich alles besitzt, was in der Hefe steckt, ließen sich solche Substanzen nachweisen. *Embden*, der an Hand von Leberdurchströmungsversuchen die Entstehung der Milchsäure im Tierkörper klärte [15-17], machte die Beobachtung, daß in der Muskulatur bei gewisser Versuchsanordnung unter gleichen Bedingungen Milchsäure und Phosphorsäure in äquimolekularer Menge entsteht[18]. Ähnlich tritt auch im Blut bei dem durch die Erythrocyten veranlaßten Abbau von Zucker, der sog. Glykolyse, vermehrte Milchsäure und Phosphorsäure auf[19]. Diese Befunde führten im Verein mit einer Reihe weiterer Beobachtungen[20] zur Annahme einer gemeinsamen Vorstufe von Milchsäure und Phosphorsäure, in der *Embden* eine Hexosephosphorsäure erblickte und die er Lactacidogen nannte.

Es gelang ihm in der Tat, diese höchst interessante Substanz aus der Muskulatur als Brucinsalz zu isolieren und über das Phenylosazon als Hexosemonophosphorsäure zu identifizieren[21]. Der Abbau solcher Körper im Organismus geschieht auf fermentativem Wege. Der größte Teil der darauf untersuchten Organe und Körperflüssigkeiten enthält ein Enzym, das Hexosephosphorsäureester in ihre Komponenten zerlegt[22-33]. Umgekehrt gelingt es auch unter Verwendung überlebender Muskulatur oder deren zellfreiem Preßsaft, die abgespaltene anorganische Phosphorsäure wieder in Esterbindung mit Kohlenhydrat zu zwingen. Dabei entsteht unter der Steuerung bestimmter Ionen Hexosediphosphorsäure[34].

Wenn also Auf- und Abbau der Kohlenhydrate im intermediären Stoffwechsel mindestens teilweise auf dem Wege vorübergehender

Veresterung von Hexose an Phosphorsäure — ähnlich dem Abbau bei der alkoholischen Gärung — erfolgt, so dürfte dem Lactacidogen die wichtige Rolle einer „Überträgersubstanz" zukommen, in dem Sinne, daß kleine Mengen Phosphorsäure große Beträge an Kohlenhydraten umzubauen gestatten. Schematisch lassen sich diese Vorgänge etwa folgendermaßen formulieren:

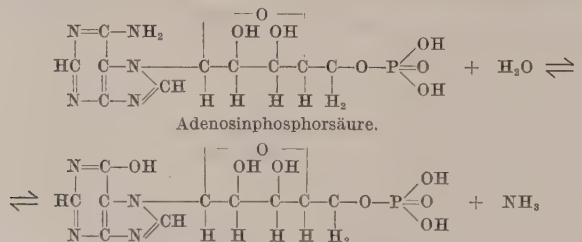


Hexosemonophosphorsäure. Hexose. Phosphorsäure.

Wir hielten nun die Vorstellung für möglich, daß in der tätigen Milchdrüse, als einem Ort regen Zuckerumbaues, ebenfalls Vorgänge der beim Muskelgewebe beobachteten Art vor sich gehen könnten. Damit konnte freilich noch keine Vermutung darüber verknüpft sein, ob auch im Sekret dieser Drüse, das doch nur fertige Bestandteile enthält, Lactacidogen auffindbar sein würde. Von vornherein unwahrscheinlich erschien uns die Gegenwart von Hexosediphosphorsäure, deren Vorkommen in der frischen Muskulatur ja ebenfalls im Gegensatz zum Preßsaft nicht erwiesen werden konnte[35].

Im gleichen Sinn dürften die interessanten Untersuchungen *Heymanns*[5] deuten, der durch Bakterien, welche Hexosediphosphat zerlegen, in der Milch keinen Phosphatanstieg erzielen konnte.

Der zweite Ester dagegen, die Adenylsäure, schien uns hinsichtlich seines Vorkommens in der Milch aus pharmakologischen Gründen wesentlich. Zwar hat auch diese Verbindung als Tätigkeitssubstanz des Muskels zunächst das Interesse der Physiologen auf sich gelenkt. Wie das Lactacidogen die Muttersubstanz für die Phosphorsäure und Milchsäure ist, so bildet die Adenylsäure die Quelle für das bei der Muskelfunktion entstehende Ammoniak. Im Kontraktionsmoment wird die Adenylsäure durch ein streng spezifisches Ferment desaminiert[36] und es entsteht die seit *Liebig* bekannte Inosinsäure, die anscheinend in der Erholungsphase sehr rasch wieder zu dem aus Adenin, einer Pentose und Phosphorsäure bestehenden Komplex aufgebaut wird. Folgendes Schema könnte diese Vorgänge veranschaulichen.



Adenosinphosphorsäure.

Inosinsäure. Ammoniak.

Fiske und *Subbarow*[37] sowie *Lohmann*[38, 39] geben neuerdings an, daß die Adenosinphosphorsäure selbst kein normaler Bestandteil des Muskels sei, sondern ein allerdings äußerst leicht entstehendes Zerfallsprodukt einer Adenosintriphosphorsäure, die sie gleichzeitig für das Auftreten der von *Lohmann* in der Muskulatur aufgefundenen Pyrophosphorsäure verantwortlich machen.

Außer in der Skeletmuskulatur ist das Vorkommen der Adenylsäure auch im Herzmuskel, in der Niere, in Leber, Milz, Pankreas und im Gehirn, sowie in der Galle erwiesen[21 u. 44–47].

Die pharmakologische Bedeutung der Adenylsäure liegt in ihrem Einfluß auf den Kreislauf und äußert sich in einer vom Sinus ausgehenden Verlangsamung der Herzaktion mit Erweiterung der Coronargefäße und einer erheblichen Herabsetzung des Blutdruckes. Beim Meerschweinchen tritt auf Zufuhr von Adenylsäure Herzblock ein[48–50].

Klinische Beobachtungen ergänzen diese experimentellen Daten. *Schwarzmann*[53] und nach ihm viele andere beziehen die Wirkung von Skeletmuskelextrakt gegenüber den Vasomotoren auf seinen Gehalt an Adenylsäure und berichten über erfolgreiche Anwendung bei Gefäßneurosen, beim intermittierenden Hinken und eben infolge von gebesserter Coronardurchblutung beim cardialen Asthma (Angina pectoris).

So schien uns das Vorkommen von Adenylsäure auch in der Milch von großer Bedeutung, was durch die erwähnten Befunde *Kays*[1, 2] nicht unwahrscheinlich war.

Mit diesen Fragen traten wir alsdann in Beziehung zum Institut für vegetative Physiologie in Frankfurt a. M. Für das rege Interesse und die fördernde Hilfe sagen wir auch an dieser Stelle Herrn Professor *Embden* und Frau Dr. *Lehnartz* unseren Dank. *Mai* konnte als Gast des Institutes sowohl Lactacidogen als auch Adenylsäure aus Kuhmilch darstellen, den Hexoseester in Form des Brucinsalzes mit einem Phosphorgehalt von 2,92%, die Pentosenverbindung als freie Säure mit dem Schmelzpunkt von 193°.

Das Vorgehen bei der Darstellung dieser Ester aus der Milch schließt sich vollkommen dem der Gewinnung aus Muskulatur[21] an*. Die Milch wird ebenfalls mit Quecksilberchlorid und Salzsäure enteiweißt (*Schenk*), das Quecksilber mit Schwefelwasserstoff und dieser mittels Luftstrom entfernt. Es folgt alsdann die Kupferkalkfällung, deren Filtrat infolge der starken Reduktion durch den Milchzucker intensiv rötlichgelb gefärbt ist. Die weitere Arbeitsweise unterscheidet sich nicht von den für die Muskulatur gegebenen Vorschriften. Zur quantitativen Bestimmung des Lactacidogengehaltes haben wir versucht, das von *Embden* und *Jost*[51] angegebene Verfahren, das Lactacidogen durch den Reduktionswert seines Hexoseanteils zu ermitteln, auf Milchserum zu übertragen. Es gelang ohne wesentliche Schwierigkeit. Wir überzeugten uns zunächst davon, daß die im

* Frau Dr. *Lehnartz* hatte bereits früher in anderem Zusammenhang in nicht veröffentlichter Arbeit die in Frage stehenden Ester aus Kuhmilch isoliert.

Vergleich zum Muskelsaft große Zuckermenge die Bestimmung nicht stört, dadurch, daß wir die Methode an Modellösungen verschiedener Konzentrationen mit und ohne Zusatz von Milchzucker prüften. Die käufliche Lactose selber enthält nach unseren Untersuchungen nur 3,6 mg% organisch gebundenen Phosphor. Alle Versuche sind innerhalb sehr enger Fehlergrenzen ganz gleich verlaufen und haben bewiesen, daß der Milchzucker nicht mitgefällt wird und auch gelöst der Fällung nach dem Waschen nicht mehr anhaftet, wenn man den Niederschlag noch 1—2mal öfter wäscht, als es beim eiweißfreien Muskelsaft nötig ist.

Bei der Bestimmung im Milchserum fällten wir nach der Alkalisierung mit MgO 2 ccm des zu gleichen Teilen verdünnten Trichloressigsäurefiltrates mit 5 ccm der Ammoniakchlorammon-Alkoholmischung. Nach dem Waschen und Umfällen wird im Exsiccator getrocknet. Die nachfolgende Lösung mit $^n/_{10}$-Salzsäure macht dann Schwierigkeiten, wenn der Niederschlag zu lange, also über 4 Stunden im Exsiccator verblieben war. Zuletzt erfolgt die Ermittlung des Reduktionswertes nach der Methode von *Hagedorn-Jensen*, wobei das Ergebnis nach *Embden* und *Jost* mit 1,5 zu multiplizieren ist.

Wir fanden in zahlreichen, gut übereinstimmenden Untersuchungen folgenden Lactacidogengehalt pro Liter:

Kuhmilch	333 mg	Buttermilch	305 mg
Ziegenmilch	234 „	Trockenmilch . . .	300 „
Frauenmilch	101 „	Labmolke	137 „

Die bekannte Erscheinung des Talgigwerdens der Milch am Licht, eine durch strahlende Energie vollzogene Fettsäureesterspaltung, veranlaßte uns zu untersuchen, ob etwa der Hexosephosphorsäureester unter solchen Umständen ebenfalls einen Zerfall erfährt. Wir wählten wegen ihrer Anwendung in der Rachitisvorbeugung eine intensive Ultraviolettbestrahlung der Milch und fanden deren Lactacidogengehalt dadurch in keiner Weise verändert. Die untersuchten Milchmengen enthielten vor der 15 Minuten dauernden Bestrahlung 370 mg und nach der Bestrahlung 360 mg Lactacidogen im Liter. Die Bestrahlung erfolgte ohne die sonst üblichen Vorsichtsmaßnahmen (Luftabschluß u. a.) einfach in dünner Schicht unter der Quecksilberquarzlampe.

Der Gehalt an Hexosephosphorsäure ist, wie man sieht, in der Milch nicht besonders hoch, entspricht in seiner Größenanordnung aber in weiten Grenzen dem der Körpersäfte. Für die besonderen Verhältnisse in der Milch erscheint der Hinweis wichtig, daß in

Kuhmilch	4,5%
Ziegenmilch	3,0%
Frauenmilch . . .	10,3%

des gesamten Phosphors an Zucker verestert vorliegen. Der Lactacidogen-Phosphor beträgt, wie in Abb. 3 ersichtlich, nur einen Teil der ganzen säurelöslichen organischen Phosphorfraktion.

Nun ist aber zu bedenken, daß die ammoniakalische Alkoholfällung nach *Embden-Jost* durchaus nicht spezifisch für Lactacidogen ist, sondern alle Phosphorsäureester ausfällt. Ihre Bedeutung für das Lactacidogen

besteht erst in der Zuckerbestimmung des Niederschlages. So beträgt in der Tat der gesamte Phosphorgehalt der *Embden-Jost*-Fällung in unserem Fall — der geringen Menge wegen ist man hier zur Colorimetrie gezwungen — mit einer kleinen Differenz die Höhe des sog. säurelöslichen organischen Phosphors.

Wie erwähnt, konnte etwa vorhandene Pyrophosphorsäure ebenfalls in dieser Fraktion erwartet werden. Zu ihrer Ermittlung ist unzweifelhaft das von *Lohmann* geübte Verfahren am meisten geeignet. Es beruht auf der rasch und leicht erfolgenden sauren Hydrolyse von Pyrophosphat in der Hitze. Unter Wasseraufnahme entstehen hierbei aus einem Mol Pyrophosphorsäure zwei Mole Orthophosphorsäure, die dann direkt bestimmbar ist. In einer Zeit von 7 Minuten ist nahezu alles Pyrophosphat zerlegt, während die Ester noch kaum angegriffen sind.

Da die Pyrophosphorsäure in der sog. organischen säurelöslichen P-Fraktion, also innerhalb der Differenz Gesamtphosphat minus direkt bestimmbarer P, enthalten sein muß, haben wir die Hydrolyse im Trichloressigsäurefiltrat der Milch ausgeführt. Zunächst haben wir die folgenden Größen colorimetrisch ermittelt.

2 ccm Trichloressigsäurefiltrat von Kuhmilch enthielten 0,36 mg direkt bestimmbaren P. Wurde die gleiche Filtratmenge unter Zusatz von $^2/_n$-HCl 7 Minuten im siedenden Wasserbad hydrolysiert, so war der direkt bestimmbare P auf 0,40 mg angestiegen. Das spricht demnach dafür, daß in der Milch Pyrophosphorsäure enthalten ist. Auch bei weiteren Ergebnissen (Tab. 1), Mittelwerten vielfacher Bestimmungen, denen wir Natriumpyrophosphat zugesetzt und regelmäßig als Phosphoranstieg nach der Hydrolyse wiedergefunden haben, liegen die Phosphorwerte nach der Säurehydrolyse ausnahmslos höher als die Anfangswerte, doch sind die Differenzen nicht groß und die Schwankungsbreite im Vergleich dazu erheblich.

Tabelle 1. *Colorimetrische Pyrophosphatbestimmungen.*

2 ccm Trichloressigsäurefiltrat von	mg P in 100 g			
	Kuhmilch	Kuhmilch	Kuhmilch	Ziegenmilch
1. P direkt bestimmt	0,36	0,50	0,46	0,54
2. Mit 2 ccm $^2/_n$-HCl hydrolysiert	0,40	0,54	0,47	0,63
3. Wie 2 mit Zusatz von 0,02 mg Na-Pyroph.-P	0,42	0,56	0,54	0,70

Wir haben deshalb versucht, die Genauigkeit durch Erhöhung der Ausgangsmenge und die dadurch ermöglichte Anwendung der gravimetrischen P-Bestimmung (*Embden*) zu steigern. Die Mittelwerte von Analysen, die mit 8 ccm Ausgangsmaterial gewonnen wurden, stimmen sehr gut überein.

Tabelle 2. *Gravimetrische Pyrophosphatbestimmungen.*

8 ccm Trichloressigsäurefiltrat von	mg P in 100 g Kuhmilch	Kuhmilch
1. P direkt bestimmt	2,24	2,29
2. Mit 4 ccm $^2/_n$-HCl hydrolysiert	2,46	2,49

Nach den Untersuchungen *Lohmanns* ist die auf solche Weise gefundene Differenz etwas zu hoch, d. h. nicht ausschließlich auf Pyrophosphat-P zu beziehen. Man reduziert unter der Annahme einer gewissen Menge anderer hydrolysierbarer P-Substanzen die ermittelte Menge um etwa $^1/_{10}$.

Aus unseren Analysen ließe sich demnach ein Gehalt von 4,5 mg% Pyrophosphat-P in der Kuhmilch erschließen.

Steffen und *Süllmann*[52] haben vor kurzem Zahlenangaben über den Pyrophosphatgehalt in Kuh- und Frauenmilch mitgeteilt. Sie finden in Kuhmilch 1,68 mg% Pyrophosphat-P, in Frauenmilch 0,91 mg% Pyrophosphat-P. Allerdings haben die Autoren genuine Milch hydrolysiert. Offenbar wurde von ihnen — nähere Angaben fehlen — der P-Gehalt nach Hydrolyse von ursprünglicher Milch zu dem im Trichloressigsäurefiltrat direkt bestimmbaren P in Beziehung gebracht, Werte also, die ganz verschieden sauren Ansätzen entstammen. Es wird sich die Möglichkeit nicht abweisen lassen, daß beim Erhitzen von stark salzsaurer Milch mehr säurelöslicher Phosphor ins Filtrat geht, als bei der sonst geübten Behandlung mit Trichloressigsäure. Zweifellos wird von dem an das Casein adsorbierten anorganischen Phosphat, über das die beiden Autoren selber Beobachtungen angestellt haben, mehr in Lösung gehen, außerdem ist auch denkbar, daß mehr von säureinstabilen Phosphatiden zerfällt.

Auf Grund der jetzigen Untersuchungen besteht die sog. organische säurelösliche P-Fraktion aus Lactacidogen, Adenylsäure und Pyrophosphorsäure, und zwar treffen von den 8,0 mg% säurelöslichen organischen P in der Kuhmilch

3,3 mg% auf Lactacidogen
4,5 mg% „ Pyrophosphat. (Siehe Abb. 3.)

Solange kein Grund vorliegt, anzunehmen, die Milch enthalte Hexosephosphorsäureester mit geringerem Reduktionsvermögen als Lactacidogen (also etwa Hexosediphosphorsäure) oder andere, bisher noch unbekannte organische Phosphorverbindungen in größerer Menge, halten wir die Annahme für berechtigt, daß der fehlende Rest von 0,2 mg aus Adenosinphosphor besteht, dessen Menge in Anbetracht des großen Molekulargewichtes der Adenylsäure sehr gering sein dürfte. Nach den Untersuchungen von *Embden* und *Schmidt*[36] ließe sich der Gehalt von

Adenylsäure quantitativ durch Bestimmung des fermentativ abspaltbaren Ammoniaks ermitteln; wir sehen uns zur Ausführung dieser Untersuchung aus äußeren Gründen nicht in der Lage.

Weiterhin haben wir zu klären versucht, ob sich in der Fraktion des direkt bestimmbaren Phosphors nicht eine weitere Differenzierung erreichen läßt, nämlich ob sich nicht doch Anhaltspunkte für das Vorkommen von Phosphagen (= Kreatinphosphorsäure) finden ließen.

Steffen und *Süllmann* berichten zwar, für die von *Lenstrup* als „anorganisch" bezeichnete Fraktion gleiche Ergebnisse erhalten zu haben, gleichgültig ob in ammoniakalischer Lösung mit Magnesiumcitrat nur das „wahre anorganische Phosphat" gefällt oder ob der Phosphor direkt bestimmt wurde. Nun ließe sich eigentlich daraus der Schluß ziehen, daß die Milch kein Phosphagen enthält; die Berechtigung zu diesem Schluß wäre freilich nur dann gegeben, wenn die Enteiweißung mittels Säure unter besonderen Vorsichtsmaßregeln erfolgt, da nach *Lohmann* das Phosphagen in saurer Lösung schon in wenigen Minuten zerfällt. Da bei *Steffen* und *Süllmann* keine Angaben darüber vorliegen, wie lange die Säurefällung bis zur Filtration bzw. das Filtrat bis zur Magnesiumcitratfällung gestanden war, möchten wir vermuten, daß jedesmal der aus Phosphagen stammende anorganische Phosphatanteil mitbestimmt und aus diesem Grund auf die Mathisonfällung (mit Mg-Citrat) ganz verzichtet wurde.

Der Säureempfindlichkeit der Kreatinphosphorsäure Rechnung tragend, sind wir folgendermaßen vorgegangen: Eine Portion Milch wurde mit dem gleichen Volumen 5% Trichloressigsäure einige Male kräftig geschüttelt, ohne Verzögerung filtriert und das Filtrat sofort ammoniakalisch gemacht. Anschließend erfolgte die Ausfällung des anorganischen Phosphors mit Mg-Citrat. Da sich bei unseren Versuchen herausstellte, daß auch Calcium vom Mathisonreagens ausgefällt wird und im Niederschlag des anorganischen Phosphors miterscheint, war es notwendig, aus dem Trichloressigsäurefiltrat vor dem Versetzen mit Mathisonreagens alles Calcium mit Ammoniumoxalat zu entfernen. Einfacher aber läßt sich die Bestimmung des anorganischen Phosphors dadurch ausführen, daß nach scharfem Abzentrifugieren des Mathison-Niederschlages der P-Gehalt in der überstehenden Flüssigkeit nach der Embdenschen Methode gravimetrisch ermittelt wird.

Bei beiden Verfahren waren die erhaltenen Werte regelmäßig niedriger als die direkt im Trichloressigsäurefiltrat wie üblich ermittelten Phosphormengen (Tab. 3).

Außer dem geschilderten sehr beschleunigten Vorgehen, das Trichloressigsäurefiltrat ammoniakalisch zu machen, haben wir eine Serie saurer Filtratmengen zu verschiedenen Zeiten mit Ammoniak versetzt und den anorganischen Phosphor bestimmt. Es stand zu er-

Tabelle 3. *Anorganische Phosphorbestimmungen.*

Trichloressigsaures Filtrat	Kuh-milch	Kuh-milch	Kuh-milch	Ziegen-milch	Ziegen-milch	Ziegen-milch	Ziegen-milch	Ziegen-milch
1. Direkt bestimmt. P	63	67	80	56	61	53	55	60
2. Anorganischer P .	58	63	74	48	52	54	50	50
3. Phosphag-P. (Diff. 1—2)	5	4	6	8	9	9	5	10

warten, auf diese Weise könne der Zeitpunkt erfaßt werden, bei dem der Zerfall des Phosphagens vollendet sei. Wie den Zahlen der Tab. 4 zu entnehmen ist, hat sich jedoch der Phosphorwert schon unseres ersten, unter besonderer Vorsicht gewonnenen Ansatzes nicht mehr erhöht. Daraus geht erneut die große Säureempfindlichkeit des Phosphagens hervor.

Tabelle 4. *Anorganischer Phosphor, bestimmt in einem Kuhmilch-Trichloressigsäurefiltrat, das ammoniakalisch gemacht wurde:*

	mg P in 100 g Milch	
1. Sofort	63	63
2. Nach 5 Minuten	63	63
3. „ 30 „	63	63
4. „ 2 Stunden	63	63
5. „ 4 „	63	63
6. „ 10 „	63	63
7. „ 24 „	63	63

Direkt bestimmbarer Phosphor dieses Filtrates = 67 mg%.

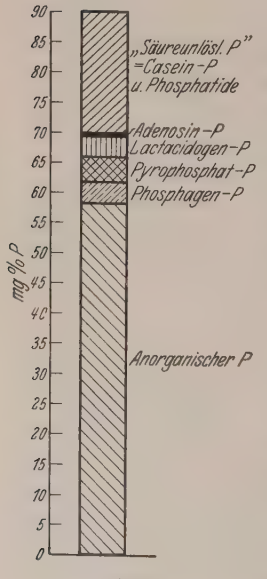


Abb. 3.

Es muß deshalb als sehr wahrscheinlich bezeichnet werden, daß trotz der geschilderten vorsichtigen Arbeitsweise ein Teil des Phosphagens bereits zerfallen ist, ehe die Alkalisierung den Zerfall hemmt. Es ist infolgedessen anzunehmen, daß die Milch eher mehr Phosphagen enthält, als die Tab. 3 angibt. Mit Sicherheit aber darf die Differenz: direkt bestimmbarer minus anorganischer Phosphor auf Phosphagen-Phosphor bezogen werden.

Das Liter Kuhmilch enthält demnach im Mittel 40 mg Phosphagen-Phosphor.

Das bisherige Ergebnis des vorliegenden Versuches, die Phosphorverbindungen der Milch zu differenzieren, könnte graphisch etwa folgendermaßen dargestellt werden (s. Abb. 3).

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß die Milch eine ganze Reihe und auch keine nebensächlichen Mengen komplizierter Phosphorverbin-

dungen enthält. Aus ihrem regelmäßigen Vorkommen und aus der Beobachtung, daß sie zu allen Lactationsstadien ihren anteilmäßigen Betrag innehalten, haben wir den Schluß ziehen zu dürfen geglaubt, dem wachsenden Organismus solle eine bestimmte Menge an solchen Substanzen zugeführt werden. Andererseits hält es schwer, anzunehmen, daß diese Verbindungen unverändert zur Resorption gelangen. Die umfangreichen Untersuchungen *Heymanns* sowie eigene Beobachtungen lehren, daß durch die Fermente des Speichels, des Magensaftes, des Pankreassekretes und der Darmschleimhaut mindestens der Phosphorsäureanteil abgespalten wird. Schicksal und Wirkung der Reste freilich sind unseres Wissens noch nicht untersucht worden.

Zusammenfassung.

1. In Ziegenmilch und Frauenmilch wurden im Verlauf der Lactationsperiode die Anteile verschiedener Phosphorfraktionen verfolgt. Es stellte sich neben bestimmten Verlaufsformen eine fest innegehaltene Relation aller Phosphorkörper während der ganzen Beobachtungszeit heraus.

2. Aus Kuhmilch wurde Lactacidogen (Hexosemonophosphorsäure) und Adenylsäure (Adenosinphosphorsäure) in Substanz dargestellt.

3. Lactacidogen wurde in Kuhmilch, Ziegen- und Frauenmilch sowie in Buttermilch, Molke und Trockenmilch quantitativ bestimmt. Ultraviolettbestrahlung hat keinen Einfluß auf den Lactacidogengehalt der Milch.

4. Durch die Säurehydrolyse des Milchserums wird das Vorkommen von Pyrophosphorsäure in der Milch erwiesen und deren Menge ermittelt.

5. Eine Differenzierung der direkt bestimmbaren Phosphorfraktion erlaubt den Nachweis von Phosphagen (Kreatinphosphorsäure) in der Milch.

Literaturverzeichnis.

[1] *Kay*, Biochemic. J. **19**, 431 (1925). — [2] *Kay*, Ebenda **22**, 416 (1928). — [3] *Lenstrup*, J. of biol. Chem. **70**, 193 (1926). — [4] *Henrici*, Schweiz. med. Wschr. **59**, 521 (1929)*. — [5] *Heymann*, Z. Kinderheilk. **51**, 688 (1931). — [6] *Mathison*, Biochemic. J. **4**, 233 (1909). — [7] *Iwanoff*, Trav. Soc. d. Nat. St. Petersburg **34** (1905). — [8] *Wrobleski*, J. prakt. Chem. **64**, 1 (1901). — [9] *Harden* u. *Young*, Proc. chem. Soc. **21**, 189 (1905). — [10] *Young*, Ebenda **23**, 65 (1907) und Proc. roy. Soc. **81**, 528 (1909). — [11] *Young*, Biochem. Z. **32**, 188 (1911). — [12] *Buchner* u. *Meisenheimer*, Berl. chem. Ges. **43**, 1773 (1910). — [13] *v. Lebesew*, Biochem. Z. **20**, 114 (1909) und **28**, 213 (1910). — [14] *Neuberg*, Ebenda **83**, 244 (1917). — [15] *Embden, G.*, Vortrag auf d. VI. internat. Kongr., Brüssel 1905 und Zbl. Physiol. **18**, 832 (1905). — [16] *Embden, G.*, u. *F. Kraus*, 26. Kongr. inn. Med., Wiesbaden 1909, S. 351. —

* Die Zahlen der dort wiedergegebenen Tabelle sind wie im zitierten Lehrbuch von *Hammarsten* irrtümlich verwechselt.

[17] *Embden, G.*, u. *F. Kraus*, Biochem. Z. **45**, 1 (1912). — [18] *Embden, G., Griesbach* u. *Schmitz*, Hoppe-Seylers Z. **93**, 1 (1924). — [19] *Embden, G., Kalberlah* u. *Engel*, Biochem. Z. **45**, 45 (1912). — [20] *Kura Kondo*, Ebenda **45**, 63 (1912). — [21] *Embden, G.*, u. *Zimmermann*, Hoppe-Seylers Z. **167**, 114 (1927). — [22] *Robison*, Biochemic. J. **17**, 286 (1923). — [23] *Robison*, Ebenda **18**, 1354 (1924). — [24] *Robison* u. *Soames*, Ebenda **18**, 740 (1924). — [25] *Kay* u. *Robison*, Ebenda **18**, 755 (1924). — [26] *Demuth*, Biochem. Z. **159**, 415 (1925). — [27] *Demuth*, Ebenda **166**, 162 (1925). — [28] *Jäger*, Z. Kinderheilk. **44**, 358 (1927). — [29] *Jäger*, Mschr. Kinderheilk. **38**, 65 (1928). — [30] *Heymann*, Z. Kinderheilk. **45**, 232 (1928). — [31] *Heymann*, Ebenda **46**, 575 u. 584 (1928). — [32] *Heymann*, Ebenda **49**, 748 u. 761 (1930). — [33] *Mai*, Z. Kinderheilk. **45**, 653 (1928). — [34] *Embden, G.*, Im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie S. 417. — [35] *Embden, G., H. Jost* u. *M. Lehnartz*, Hoppe-Seylers Z. **189**, 261 (1930). — [36] *Embden* u. *Schmidt*, Ebenda **186**, 205 (1930). — [37] *Fiske* u. *Subbarow*, Science (N. Y.) **2**, 381 (1929). — [38] *Lohmann*, Naturwiss. **1928**, 289. — [39] *Lohmann*, Biochem. Z. **202**, 466 (1928). — [40] *Embden* u. *Jost*, Hoppe-Seylers Z. **179**, 24 (1928). — [41] *Pohle, K.*, Ebenda **184**, 261 (1929). — [42] *Pohle, K.*, Ebenda **185**, 281 (1929). — [43] *Embden* u. *Deuticke*, Ebenda **190**, 62 (1930). — [44] *Embden* u. *Schuhmacher*, Pflügers Arch. **223**, 487 (1929). — [45] *Zipf, K.*, Arch. f. exper. Path. **157**, 97 (1930). — [46] *Jones, W.*, u. *M. Perkins*, J. of biol. Chem **62**, 291 (1924/25). — [47] *Rothmann, H.*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1930**, 160. — [48] *Drury, A.*, u. *A. Szent-György*, J. of Physiol. **57**, 14 (1929). — [49] *Drury, A.*, u. *A. Szent-György*, Ebenda **68**, 213 (1929). — [50] *Zipf*, Klin. Wschr. **10**, 1521 (1931). — [51] *Embden* u. *Jost*, Hoppe-Seylers Z. **179**, 24 (1928). — [52] *Steffen* u. *Süllmann*, Schweiz. med. Wschr. **61**, 1114 (1931). — [53] *Schwarzmann, I. S.*, Münch. med. Wschr. **78**, 1463 (1931). — [54] *Mai* u. *Keller*, Klin. Wschr. **1930**, 535.

Berlin W 35, Lützowstr. 24/26.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg.)

Über Lipoidgranulomatose oder allgemeine granulomatöse Xanthomatose.

(Hand-Schüller-Christiansche Krankheit.)

Von

H. Rietschel.

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 13. September 1932.*)

In letzter Zeit häufen sich die Mitteilungen über ein eigentümliches Krankheitsbild, das unter dem Namen der „allgemeinen granulomatösen Xanthomatose" (*Ighenti*), der „generalisierten Xanthomatose" (*Chiari*), der „Lipoidgranulomatose" (*Chester*) oder auch Christian-Schüllerschen Krankheit[1] beschrieben ist. Diese Erkrankung hat deshalb eine so große Beachtung gefunden, weil sie in der letzten Zeit von den meisten

[1] Hier sei gleich im Beginn ganz kurz ein Wort über den Namen der Erkrankung gesagt. Es steht fest, daß der Amerikaner *Hand* 1893 den ersten Fall dieser eigentümlichen Erkrankung beschrieben hat. Nach ihm hat *Kay* 1905 einen Fall mitgeteilt, den *Hand* 1921 mit einem weiteren Kranken nochmals beschrieben hat. Erst 1915 haben *Schüller* und 1919 *Christian* ihre berühmt gewordenen Fälle bekanntgegeben. Will man daher die Krankheit nach Autoren benennen, so müßte man gerechterweise von *Hand*scher Krankheit sprechen, was auch *Chester* neuerdings mit Recht betont. Noch besser wäre es, die Erkrankung als *Hand-Schüller-Christiansche* Krankheit zu bezeichnen. Wir ziehen es aber vor, statt der Autoren von „Lipoidgranulomatose" oder „granulomatöser Xanthomatose" zu sprechen, da im Vordergrund der Erkrankung die Bildung des eigentümlichen granulomatösen Gewebes steht; wir unterscheiden auch dabei, wie *Chester*, zwei Typen der Krankheit: einmal das „lokalisierte Lipoidgranulom" und die „generalisierte Lipoidgranulomatose". Wir möchten auch zwischen diesen beiden Formen keinen prinzipiellen Unterschied machen, sondern betrachten die generalisierte Form nur als eine graduelle Steigerung des Lipoidgranuloms. Ganz ähnlich verhält es sich bei der Gicht. Bei der Gicht lassen z. B. vereinzelte anatomische gichtische Befunde, die vielleicht im Leben gar keine Beschwerden gemacht haben, klinisch nicht ohne weiteres die Diagnose Gicht zu. Wohl aber kann man vom *anatomischen* Standpunkte aus von einer gichtischen Veränderung sprechen. Finden sich aber im Gesamtorganismus *klinisch* und *anatomisch* die typischen Zeichen der gichtischen Stoffwechselstörungen, so sprechen wir allgemein von Gicht, trotzdem prinzipiell beide Störungen auf dem gleichen pathogenetischen Boden erwachsen sind und eigentlich nur graduelle Veränderungen aufweisen.

Autoren als eine primäre Störung des Lipoidstoffwechsels aufgefaßt wird. Damit tritt diese Erkrankung in nahe Beziehung zur sog. Hepato-Splenomagelie von *Niemann-Pick* und der *Gaucher*schen Erkrankung. Alle diese drei Krankheiten haben für den Pädiater aber ein besonderes Interesse, weil diese Erkrankungen, so selten sie sein mögen, vorzugsweise bei Kindern vorkommen.

Ich teile zunächst unsere klinischen Erfahrungen mit:

1. Franz M., geb. 13. IV. 1928, zur Zeit $4^1/_{12}$ Jahre. Gesunde Familie; nur in der Familie der Mutter soll ein Onkel auch im Wachstum zurückgeblieben sein. In der Familie des Vaters soll ein abnormes Kind gewesen sein, doch konnte der Vater keine sicheren Angaben machen. — Normale Schwangerschaft, normale Geburt. Mit 6 Wochen soll der Junge schwerkrank gewesen sein. Dann aber normale Entwicklung bis zum 2. Lebensjahr. Nach Angabe des Vaters hat der Junge mit 2 Jahren etwa 22 Pfund gewogen und hat seitdem an Gewicht nicht mehr zugenommen. Auch im Längenwachstum sei er seit dieser Zeit zurückgeblieben. Geistig sei das Kind normal, spricht alles, nur etwas undeutlich. Junge klagte nie über Schmerzen, nur als er heißes Essen bekam, fing er an zu weinen, und die Eltern merkten, daß der Mund entzündet war. Es waren schon eine Reihe von Zähnen ausgefallen, das Zahnfleisch war stark entzündet. Wie lange das schon bestand, konnte der Vater nicht angeben. Durst hatte der Junge immer viel gehabt, hat auch öfters nachts Wasser verlangt. Daß die Augen etwas vorstehen, war dem Vater schon aufgefallen, doch sei dies in der Familie seiner Frau der Fall, so daß er nicht besonders darauf geachtet habe. Kein Bettnässen, trotzdem er oft nachts trinkt.

Abb. 1. Franz M., 4jährig. Lipoidgranulomatose. Man beachte die ausgefallenen Zähne und den Exophthalmus.

Die übrigen Kinder im Alter von 8—16 Jahren (3 Buben und 1 Mädchen) völlig gesund. Ein Kind im Alter von $^3/_4$ Jahren an Lungenentzündung gestorben.

Der Vater ging mit dem Kinde in die zahnärztliche Klinik (Prof. *Wustrow*). Dort wurde zunächst die Stomatitis behandelt und mittels Röntgenaufnahmen zahlreiche cystische Aufhellungen nicht nur im Gesichtsskelet, sondern auch im l. Os parietale festgestellt; es wurde der Verdacht einer generalisierten Ostitis fibrosa ausgesprochen und das Kind der Kinderklinik überwiesen.

Status: Kleines, grazil gebautes Kind. Deutlicher Exophthalmus rechts > links Körperlänge 93 cm (statt 1,10 cm). Gewicht 11,65 kg (statt 16,8 kg) (s. Abb. 1). Die Haut zeigt besonders an den Extremitäten eine cyanotische Netzzeichnung; sonst ist die Hautoberfläche frei von Anomalien.

Skelet: Brustkorb nach vorn gewölbt. *Über der linken Ohrmuschel zwischen dem Os frontale, der Squama temporalis sowie dem Os parietale ein etwa 8 cm großer runder Knochendefekt* (Röntgenbefund s. später). Die Stelle ist nicht schmerzhaft, leicht eindrückbar.

Die Zähne sitzen am Unterkiefer unregelmäßig und locker, zum Teil sind die 2. Incisivi schon sichtbar, und auch diese sitzen locker. Zahnfleisch leicht injiziert, jedoch keine ausgesprochene Gingivitis. Auffallend ist, daß auch bei Betasten der lockeren Zähne keine Schmerzen vorhanden sind. Eine Caries der Zähne ist vorhanden.

Lungen bieten nichts Besonderes, weder klinisch noch röntgenologisch.

Herz: Reine Töne, der 2. Pulmonalton leicht akzentuiert.

Abdomen: Eingezogen. Leber und Milz *nicht* palpabel.

Am Nervensystem ist ebenfalls nichts Besonderes nachweisbar.

Das Kind ist schüchtern, spricht wenig, macht den Eindruck eines nicht sehr geweckten Kindes, ist aber nicht als geistig debil zu bezeichnen. Im Verkehr mit den Schwestern ist er zutraulich und verständigt sich gut.

Blutzucker früh nüchtern 0,1 g%.

75 g Traubenzuckeraufnahme. Nach 30 Minuten 0,167 g%, nach 1 Stunde 0,152 g%, nach $1^1/_2$ Stunden 0,110 g%, nach 2 Stunden 0,112 g%.

Calciumspiegel 11,8 mg%.

Anorganischer Phosphatspiegel 5,1 mg%.

Cholesterinspiegel 150 mg% (*Autenrieth*). Mehrmals untersucht, einmal 195 mg%.

Respiratorischer Stoffwechsel. Grundumsatzbestimmung im großen Kastenapparat: Steigerung + 7,4% (nach dem Soll-Umsatz), also durchaus in der Norm, da das Kind zeitweise etwas unruhig war.

Augenhintergrund normal. Exophthalmusmessung ergibt rechts 15 mm, links 13 mm.

6. VI. Darreichung von 3 g Cholesterin in 50 g Olivenöl.

Nüchtern	160 mg%	Cholesterin,	80 mg%	Cholesterinester
Nach 2 Stunden	160 „	„	50,1 „	„
„ 8 „	165 „	„	78,75 „	„

Urin: Völlig ohne Besonderheiten.

Blutdruck: 95/60.

Tuberkulinproben und WaR. negativ.

Eine Probepunktion am Schädeldefekt ergibt etwas blutige Flüssigkeit, in der sich deutliche Cholesterinkrystalle befinden bei polarisiertem Licht (kontrolliert durch Prof. *Letterer*, Pathologisches Institut). Eine Probeexcision wagten wir nicht, weil erfahrungsgemäß diese Wunden sehr schlecht heilen.

Röntgenbefund (s. Abb. 2 und 3).

Schädelaufnahme (seitlich): Auf dem linken Os parietale sieht man eine 10 : 8 cm große ovale Aufhellung, deren Konturen bogig und scharf, fast wie ausgestanzt begrenzt sind. Vor dieser großen Aufhellung sind noch mehrere kleine cystische Aufhellungen zu sehen.

Der *Unterkiefer* ist auch stark verändert, und zwar finden sich sowohl im absteigenden wie im horizontalen Aste zahlreiche cystische Aufhellungen. Der Alveolarrand des Unterkiefers bildet überhaupt keine Schatten mehr. Die Zähne erscheinen so, als wenn sie in der Luft suspendiert wären. An der Basis sind keine besonderen Formveränderungen zu erkennen. Die Sella turcica scheint normal zu sein.

Beckenaufnahme: Auf der Aufnahme sieht man, daß auch in der linken Darmbeinschaufel zahlreiche Cysten vorhanden sind. Auch in der rechten Darmbein-

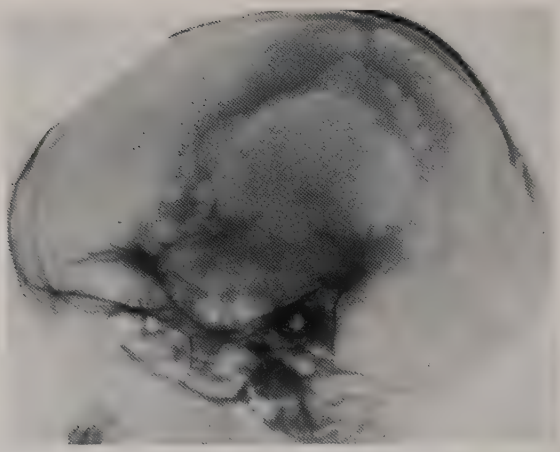


Abb. 2. Seitenaufnahme des Schädels. Man sieht den großen und mehrere kleine Knochendefekte am Schädel. Türkensattel normal.

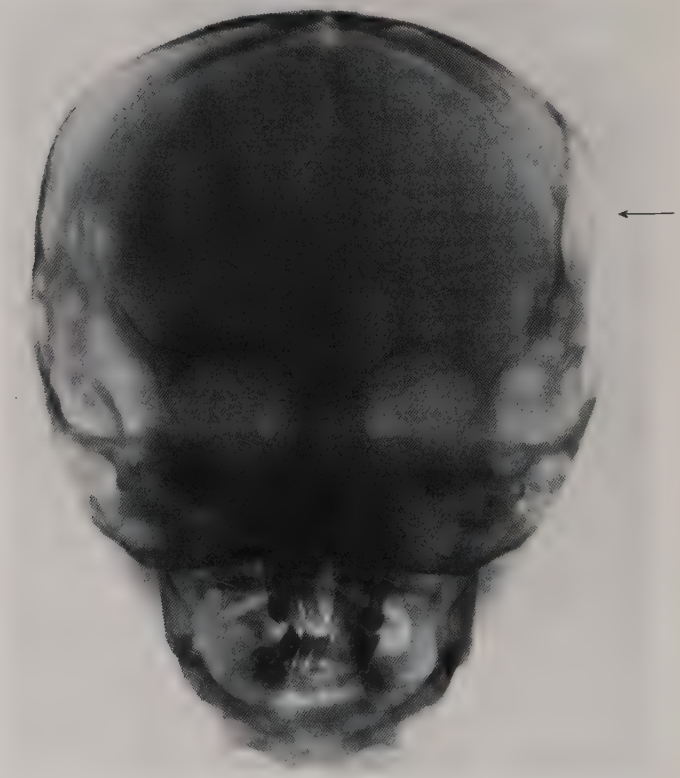


Abb. 3. Franz M. Schädeldefekt am Seitenwandbein. Cysten im Unterkiefer.

schaufel sieht man einige kleine cystische Aufhellungen. Das Kreuzbein und das proximale Ende beider Oberschenkelknochen sind frei (Abb. 4).

An der Hand der anderen Aufnahmen (platte Knochen usw.) kann man erkennen, daß die ganze Knochenstruktur sehr atrophisch ist. Die Corticalis scheint sehr dünn zu sein, die Spongiosa ist weitmaschig. Manchmal hat man den Eindruck, daß diese großen Maschen in Cysten übergehen.

Zusammenfassend handelt es sich um ein $4^1/_{12}$ Jahre altes Kind, bei dem vom 2. Lebensjahr an eine Wachstumsverzögerung langsam einsetzte, mit gesteigertem Durst und allmählicher Lockerung der Zähne, so daß im Alter von 4 Jahren die Symptomentrias: Exophthalmus, Diabetes insipidus und Knochendefekte (die von den Eltern gar nicht

Abb. 4. Franz M. An beiden Darmbeinschaufeln cystische Aufhellungen.

beobachtet waren) deutlich vorhanden waren. Im Blut keine deutliche Hypercholesterinämie, nur einmal 190 mg%, dagegen im Punktat des Schädeldefekts deutlich Cholesterinkrystalle.

Die ganze klinische Symptomatologie des Krankheitsbildes reiht sich zwanglos in die Reihe der bekannten Fälle von Lipoidgranulomatose ein. Wesentlich anders verlief ein zweiter klinischer Fall, bei dem intra vitam die Diagnose *nicht* gestellt wurde.

2. Karl Z., geb. 2. VIII. 1919. In die Klinik aufgenommen vom 2. VIII. 1930 bis 9. IX. 1930. 4. eheliches Kind. 5 Monate gestillt. Dann Kuhmilch, Buttermehlnahrung, später gemischte Kost. Häufig obstipiert. Gut gediehen. Seit $^1/_4$ Jahr Ausschlag an Brust und Händen. Wasserbläschen an Handtellern und Fußsohlen. Seit $3^1/_2$ Wochen langsam wachsende Geschwulst am rechten Auge, zeitweise Schwellung des Augenlides. Stühle in Ordnung. Fieber wurde nicht beobachtet. Guter Appetit. In den letzten 3 Wochen blasses Aussehen, anschei-

nend Gewichtsabnahme. Von der Chirurgischen Klinik eingewiesen. Eltern gesund, ebenso 3 ältere Geschwister im Alter von 8—6 Jahren.

Status: Körperlänge 72 cm. Körpergewicht 7250 g.

Blasser, elender Säugling in leidlichem Ernährungszustand und schlechtem Pflegezustand. Bewußtsein klar, keine toxischen Zeichen. Atmung ruhig, nicht angestrengt. Puls regelmäßig. An der rechten Schläfe eine gut hühnereigroße weiche, etwas fluktuierende Geschwulst, deren Abgrenzung ein Knochenwall bildet, der deutlich abtastbar ist. Der Bulbus oculi wird durch den Tumor etwas hervorgetrieben. Das obere Augenlid ist beträchtlich geschwollen, die Conjunctiva Bulbi gerötet.

Haut: An Brust und Rücken diffuse kleine, runde, braunrote Knötchen, die an ihrer Oberfläche zum Teil abgeplattet und mit trockenen Schuppen bedeckt sind und auf stark gerötetem Grund sitzen, nirgends nässende Stellen.

Auf der Kopfhaut dicke, zum Teil nässende Borken und Krusten, an den Handtellern und Fußsohlen löst sich die Haut in größeren Flächen ab, oder das Epithel ist durch Eiter abgehoben.

Gewebsturgor herabgesetzt. Muskulatur hypotonisch, Fettpolster gering.

Skeletsystem: Kopf von normaler Form und Größe. Fontanelle fingerkuppengroß. Angedeuteter Rosenkranz. Wirbelsäule und Extremitäten o. B. Drüsen o. B.

Lungen: Grenzen regelrecht, verschieblich. Sonorer Klopfschall, pueriles Atmen, ohne Nebengeräusche.

Herz o. B. — Abdomen: Nicht aufgetrieben, eindrückbar. Milz und Leber *nicht* nachweisbar vergrößert.

Mund. Rachen: Zunge feucht, nicht belegt, Rachenring reizlos. Augen und Ohren o. B.

Nervensystem: Normale Reflexe. Facialis θ. Genitalien o. B. Temperatur 37°.

Urin: E. θ. Sediment o. B. Stühle in Ordnung.

Blutbild: Leukocyten 17000. Segmentkernige 53%, Lymphocyten $38^1/_2$%, Stabkernige 3%, Jugendliche $1^1/_2$%, Eosinophile 1%, Monocyten 3%.

Nahrung: Sauermilch, Vollbrei.

5. VIII. 1930. Schwellung unverändert. Die Borken und Schuppen am Kopf, Brust und Rücken haben sich auf Salicylvaseline gelöst. Knötchen unverändert. Gewichtsabnahme.

10. VIII. Die Schwellung an der rechten Schläfe scheint größer zu werden, der Bulbus stärker hervorzutreten, das Augenlid abwechselnd stärker geschwollen. Der Ausschlag an Brust und Rücken ist unverändert. Die diffuse Rötung (braunrot) hat eher zugenommen. Nirgends nässende Stellen.

17. VIII. Kind sieht sehr elend aus, recht blaß. Schläft viel. Seit gestern Fieber über 38, ohne nachweisbaren krankhaften Organbefund. Gute Nahrungsaufnahme. Stühle in Ordnung. *Milz handbreit unter dem Rippenbogen fühlbar, hart. Leber ebenfalls deutlich vergrößert.*

21. VIII. Zusehende Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Hohe Temperaturen bis fast 40° (Continua). Gewichtsstillstand. Kurze beschleunigte, stoßende Atmung. Elendes Aussehen. Tumor unverändert.

Röntgenaufnahme der Lungen: *Diffuse, kleinfleckige Verschattungen über beiden Lungen* (Abb. 5).

Klinisch: Nirgends Schallverkürzung nachzuweisen, nur diffuse grobe und mittelblasige Rasselgeräusche.

24. VIII. Fieber hält an, stärkere Gewichtsabnahme. — Seit gestern diffuse Hautblutungen am ganzen Körper, besonders Kopf und Fußsohlen.

28. VIII. Blutbild: Leukocyten 26700, Erythrocyten 4,56 Mill. Hämoglobin 65% Sahli. Polychromasie +. Normoblasten 5 : 200. Segmentkernige 65%,

Lymphocyten 19%, Stabkernige 9%, Jugendliche $2^1/_2$%, Myelocyten 1%, Eosinophile $1^1/_2$%, Basophile 1%, Monocyten 1%.

Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Der Tumor an der rechten Schläfe *schwindet* langsam, ist nicht mehr so abgegrenzt, immer noch angedeutete Fluktuation. Am Kopf verschiedene große Blutblasen, die spontan aufgehen, an den Genitalien jetzt einzelne nekrotische Herde, am linken Gesäß beginnende Nekrose (Decubitus?). Kind ist blaß, nimmt an Gewicht ab, verweigert zeitweise die Nahrung. *Die Milz reicht jetzt bis ins Becken* hinunter, hart. Leber ebenfalls beträchtlich vergrößert, hart.

3. IX. Weitgehende Verschlechterung des Zustandes; Kind ist sehr unruhig, jammert den ganzen Tag, bekommt Narkotica. Am ganzen Körper einzelne nekrotische Herde, an der Kopfhaut, an den Ohrmuscheln und besonders an den Genitalien. Haut völlig widerstandslos. *Der Tumor ist inzwischen fast verschwunden.*

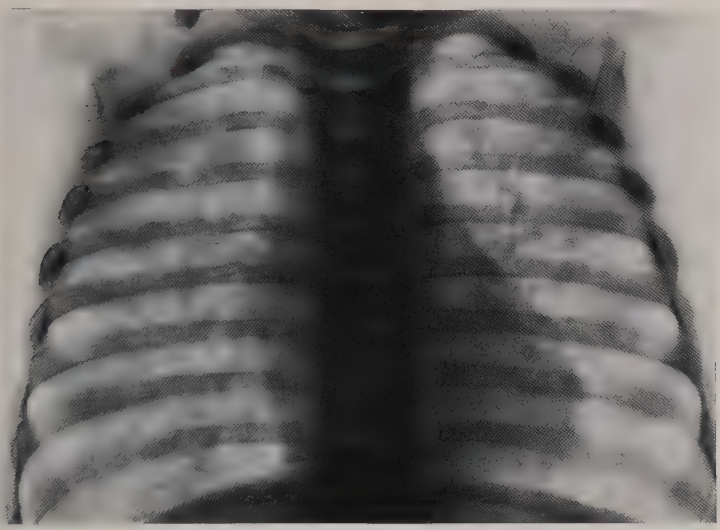


Abb. 5. Karl Z., 1 jährig. Kleinfleckige Verschattung (diffuse Fibrose).

Kind elend, macht moribunden Eindruck. Ödeme an den Fußrücken, Händen und in der Lendengegend. Temperatur immer noch über 39°.

Blutbild: Segmentkernige $48^1/_2$%, Lymphocyten $37^1/_2$%, Stabkernige 6%, Jugendliche 3%, Monocyten $3^1/_2$%, Myelocyten $^1/_2$%, Eosinophile 1%, Erythrocyten 4,29 Mill., Erythroblasten 10 : 200; Blutplättchen: relativ 18 : 1000, absolut 79220.

9. IX. Zustand zusehends verschlechtert. Bisher 2 Röntgenbestrahlungen der Milz und Leber. Kind danach sehr elend. — Am Abend Exitus letalis.

Klinische Diagnose: Aleukie? Endotheliose?

Aus dem pathologischen Untersuchungsbefund ist bemerkenswert, daß sich mikroskopisch ein typisches granulomatöses Gewebe am Schläfenwandbein fand, in Lungen, Leber, Milz, Nieren finden sich große protoplasmareiche retikuläre Zellen. Auch anatomisch wurde erst sehr viel später die genaue Diagnose auf Xanthomatose gestellt.

Der 2. Fall wird noch ausführlich vom Pathologischen Institut Würzburg beschrieben und veröffentlicht werden. Besonders interessant ist hier der außer-

ordentlich maligne Verlauf der Krankheit; klinisch war das Bild einer schwersten hämorrhagischen Diathese vorhanden. Der Fall erinnert am meisten an die von *Schultz, Wermbter* und *Puhl* sowie an den von *Ighenti* und *Attig* beschriebenen Kranken, wo auch die Kinder von $2^1/_2$ und $3^1/_2$ Jahren unter einer hämorrhagischen Diathese zugrunde gingen.

Zusammenfassend handelt es sich um ein 1jähriges Kind, bei dem in kürzester Zeit am Schädel ein schnell wachsender Tumor sich entwickelt. Rapide Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit sichtbar zunehmender Vergrößerung von Leber und Milz. Über die Haut zerstreut kleine pustulöse Efflorescenzen, die sich später als multiple Xanthome herausstellten. In den letzten Tagen vor dem Tode tritt eine hämorrhagische Diathese hinzu.

Daß beide Kinder der generalisierten Xanthomatose bzw. der Lipoidgranulomatose zugehören, ist unzweifelhaft.

L. Pick, dem wir besonders viel über die Erforschung dieser Lipoiderkrankungen danken, hat seinen Standpunkt folgendermaßen präzisiert:

I. Primäre Störungen des Lipoidstoffwechsels.

1. Morbus Gaucher (Kerasin).
2. Morbus Niemann-Pick (Phosphatide).
3. Morbus Christian-Schüller (Cholesterin).
4. Xanthomatosis wechselnder Lokalisation an Haut, Schleimhaut, an inneren Organen.

II. Sekundäre Störungen des Lipoidstoffwechsels bei Ikterus, Diabetes usw.

Nach dieser Auffassung wäre die Lipoidgranulomatose prinzipiell dem Morbus *Gaucher* und der *Niemann-Pick*schen Erkrankung gleichzusetzen; alle diese Erkrankungen hätten nur dadurch ihr gesondertes Gepräge, daß die eigentlichen Störungen sich auf ganz bestimmte Lipoide bei den einzelnen Formen beschränken, so daß der Morbus *Gaucher* eine Störung der Cerebroside (speziell des Kerasins), die *Niemann-Pick*sche Erkrankung eine Störung der Phosphatide und die Lipoidgranulomatose eine Störung des Cholesterinstoffwechsels wäre.

Und doch erheben sich gewisse Zweifel an dieser an sich so einfachen und klaren Einstellung, wie sie *L. Pick* gibt. Darüber scheint kein Zweifel zu bestehen, daß die *Niemann-Pick*sche und die *Gaucher*sche Erkrankung echte primäre Störungen des Lipoidstoffwechsels sind, denn hier kommt es zu einer Speicherung des spezifischen Lipoids im reticulo-endothelialen System (sei es des Kerasins, sei es des Lecithins bzw. der Phosphatide). Deshalb finden wir besonders in Milz und Leber jene bekannten, mit Lipoiden gespeicherten Zellen, und man kann hier von einer *echten Lipoidose* sprechen; das ist jedoch bei der Lipoidgranulomatose nicht in dem Maße der Fall. Denn hier gehen 2 Prozesse nebeneinander her, einmal eine granulomatöse Wucherung, besonders

am Skeletsystem und der Dura mater, und die Imprägnation dieses granulomatösen Gewebes mit Cholesterin. Was aber hier das Primäre und was das Sekundäre ist, ist zur Zeit noch nicht sicher zu sagen. Ja, man könnte auch eine übergeordnete Stoffwechselstörung annehmen, so daß die beiden pathologischen Erscheinungen (granulomatöses Gewebe und Cholesterinablagerungen) koordiniert von einer unbekannten primären Schädlichkeit abhängen können. Dazu kommt, daß bei der Lipoidgranulomatose die Störung in vielen Fällen durchaus nicht lebensbedrohend ist, daß nicht nur jahrelange Stillstände vorkommen, sondern daß auch völlige Rückbildungen beobachtet sind, was eigentlich nicht für eine angeborene lipoide Stoffwechselstörung des Organismus spricht, denn diese müßte entweder gleichbleibend oder allmählich stärker werdend sich verhalten. Auch die Tatsache, daß die Überflutung des Blutes mit Cholesterin (Hypercholesterinanämie) durchaus nicht stets zum Krankheitsbild gehört, vorübergehend oft normale, ja subnormale Werte von Cholesterin gefunden werden, spricht dafür, daß sich das ganze Krankheitsbild prinzipiell von den beiden anderen Lipoidosen unterscheidet. Endlich sehen wir darin einen prinzipiellen Unterschied, als z. B. *Chester* 2 Fälle publiziert hat, wo bei einer 44jährigen Frau und einem 69jährigen Mann klinisch nicht der geringste Verdacht auf eine Lipoidgranulomatose bestand (außer einem Xanthelasma am oberen Augenlid) und doch pathologisch-anatomische multiple typische Veränderungen am Knochensystem im Sinne der Lipoidgranulomatose vorhanden waren. Das alles gibt zu denken. Freilich wäre es heute zu früh, auf Grund unserer Kenntnisse ein bestimmtes Urteil in dieser Frage zu fällen, aber wir möchten die Lipoidgranulomatose noch nicht ohne weiteres als eine angeborene Lipoidose ansehen und halten das Schema *L. Picks* noch nicht für endgültig. Sieht man sich die beschriebenen Fälle der Literatur an, so fällt auf, daß nur ein Teil (bisher etwa 16 Fälle) den klassischen Symptomenkomplex so darbieten, wie unser erster Fall und wie er als typische Erkrankung beschrieben ist, daß aber bei einer größeren Anzahl von Fällen dies oder jenes Symptom fehlt und dafür andere Erscheinungen mehr auftreten.

Folke Henschen (Pathologische Abteilung des Karolinischen Instituts Stockholm) hat alle einschlägigen Fälle der Weltliteratur bis Dezember 1931 zusammengestellt (53 Fälle) und glaubt das gesamte kasuistische Material in 8 Gruppen zu teilen:

1. Fälle von Xanthomatose mit Skeletveränderungen, Exophthalmus und Diabetes insipidus (vollständige Triade). (16 Fälle.)

2. Fälle von Xanthomatose mit Skeletveränderungen und Exophthalmus, aber ohne Diabetes insipidus (unvollständige Triade A). (8 Fälle.)

3. Fälle von Xanthomatose mit Skeletveränderungen und Diabetes insipidus, aber ohne Exophthalmus (unvollständige Triade B). (7 Fälle.)

4. Fälle von Xanthomatose mit Skeletveränderungen, aber ohne Exophthalmus und ohne Diabetes insipidus. (6 Fälle.)

5. Fälle von Xanthomatose mit Diabetes insipidus, aber ohne Skeletveränderungen (10 Fälle).

6. Fälle von Xanthomatose mit Wachstumsstörung. (2 Fälle.)

7. Fälle von Xanthomatose bzw. sog. Xanthosarkomatose ohne Skeletveränderungen und ohne Diabetes insipidus. (8 Fälle.)

8. Fälle von Xanthomatose der Haut bei Kindern und jugendlichen Individuen[1].

Die Fälle unter 5, 6, 7 sind vielleicht nicht alle diagnostisch sichere Fälle von Lipoidgranulomatose, da sie klinisch oft nur oberflächlich mitgeteilt sind und auch oft anatomisch nicht untersucht wurden.

Wir können an die Statistik von *Henschen* noch folgende Fälle aus der letzten Zeit anfügen.

Höfer: Klin. Wschr. **1930 II**, 1302 ff. Typ 1.

1. 7jähriger Knabe, bis 4 Jahren gesund. Nach einem Schlag mit der Fahrradkette gegen den Kopf bildete sich eine Geschwulst aus. Bei der Incision erschien „eine geschwürige Masse und Blut". $^1/_2$jährige Behandlung mit Tamponade. Allmählich neue Vorwölbung am Kopf sichtbar.

Status: Am Schädel mehrere tumorartige Vorwölbungen. Haut darüber intakt, der Tumor weich. Scharfe Knochendefekte. An der Brust stecknadelkopfgroße Knötchen von rötlich-gelblicher Farbe mit gelben Schuppen bedeckt. Netzförmige Venenzeichnung über dem ganzen Rücken. Herz und Lunge o. B. Leber und Milz nicht palpabel. Urin frei. Blutstatus: Hämoglobin 58%, rote Blutkörperchen 5 Mill., weiße 20100, Färbeindex 0,58, Eosinophile 6%, Jugendliche 1%, Stabkernige 5%, Segmentkernige 47%, Lymphocyten 35%, Monocyten 6%. Im Punktat des Tumors dicker gelblichroter Eiter, keine Bakterien, nur Leukocyten. Bei einer zweiten Aufnahme wird eine Abnahme des Gehörs konstatiert, die Vorwölbungen sind stärker geworden. Deutlicher Exophthalmus, besonders links. Völlige Taubheit. Röntgenologisch: Landkartenschädel. Typischer Diabetes insipidus (15 l in 24 Stunden), Zurückgebliebensein des Wachstums. Im Blut Cholesterin 238 mg%. Auf Arsen und Lebertran Besserung des Allgemeinbefindens.

Zum Typ 2 gehörig:

Ighenti-Attig, Virch. Arch. **282**, 585 (1931) und Jahrb. f. Khkd. **134**, 196 (1932).

2. Knabe, $3^1/_2$ Jahre alt, stets gesund, normale Entwicklung. Vor 3 Jahren Fall aus dem Bett, nach 3 Wochen Geschwulst der linken Schläfengegend mit gleichzeitiger Vorwölbung des Augapfels. Bald linksseitiges Hinken. Krankenhausaufnahme; mit Phosphorlebertran gebessert entlassen. Im Juli 1930 erneute Krankenhausaufnahme in die Charité (4 Monate Beobachtung bis zum Tode).

[1] Ich verweise jeden, der sich über die bisherige Kasuistik orientieren will, auf die Arbeiten von *Henschen* (Acta paediatr. [Stockh.] **12**, Suppl. VI [1931] und *Chiari* (Lubarsch-Ostertag **24**, 396 [1931]). Neuerdings ist noch eine Monographie von *Moreau* (Arch. franco-belg. Chir. **32** [1930] erschienen, die mir leider nicht zugänglich war.

Status: Länge 91 cm, Gewicht 11000 g. Kopf mit Borken bedeckt; die Haut der Brustbeingegend nur zwischen den Schulterblättern mit papelförmigen Efflorescenzen bedeckt. An beiden Schläfenwandbeinen prallelastische Vorwölbungen. Sehr defektes Gebiß. Leber $2^1/_2$ Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar, Milz o. B. Urin o. B. Bei der Röntgenaufnahme das als Landkartenschädel beschriebene Bild. Sella turcica o. B. Blutbild: Hämoglobin 70%, rote Blutkörperchen 4,7 Mill., Segmentkernige 50%, Lymphocyten 35%, Basophile 1%, Eosinophile 2%, Monocyten 4%. Hypercholesterinämie 244 mg%, Bilirubin 0,05 mg%. Ein Stück des Tumors wird excidiert und das typische granulomatöse Gewebe mit den großen sternförmigen, länglich-ovalen Zellen mit blassem Kern gefunden; oft Vergrößerung des Zelleibes und feinwabige Beschaffenheit des Protoplasmas. Allmählich kommt es zu Hautblutungen, die sich immer mehr ausbreiten. Blutbild kurz vor dem Tode: Hämoglobin 20%, rote Blutkörperchen 880000, weiße 6000, Eosinophile 1%, Jugendliche 3%, Stabkernige 11%, Segmentkernige 30%, Lymphocyten 53%, Monocyten 2%, Polychromasie. Therapie ohne Erfolg. Exitus.

Einen besonders interessanten Typ stellt der Fall dar, den *Gigon* beschrieben hat.

Gigon, Schweiz. med. Wschr. **62**, 4 (1932).

3. 48jährige Frau. Vor 15 Jahren Größenzunahme der Hände und Füße. Bis vor einem halben Jahre (Mai 1931) fühlte sich Patientin wohl; dann trat großer Durst und Mattigkeit auf, mußte 8—10 l trinken. Anfang September 1931 Zucker im Harn konstatiert.

Status: Mittellange Patientin. 72 kg. Hände und Füße ausgesprochen akromegal. Schädel klein, Augen vorstehend. Auf der Röntgenaufnahme des Schädels sehr weite Sella turcica. Am Schädeldach Andeutung von Landkartenschädel. An den Röhrenknochen eine Verlegung der Corticalis ins Innere mit ungewöhnlicher Intensität des Schattens, Resorptionsprozeß in dem nach außen gelegenen Metaphysenabschnitt. Das Blutserum enthielt vor und während der Insulinbehandlung (7 Tage Unterschied) Cholesterin 936 bzw. 1188 mg% (!), Lecithin 1230 bzw. 640 mg%, Calcium 8,7 bzw. 8,5 mg%, Phosphor 10,5 bzw. 5,04 mg%. Mit Verschwinden des Zuckers Besserung des Allgemeinbefindens.

Besonders dieser Fall gibt bei dem Pickschen Schema Zweifel, ob man ihn unter I, 4 oder II einreihen soll.

Endlich erfuhr ich durch Kollegen *Max Meyer*, Oberarzt an der Universitäts-Ohrenklinik Würzburg, daß noch ein weiterer Fall aus der Münchner Universitäts-Ohrenklinik von *Greifenstein* (Arch. Ohr- usw. Heilk. **1932**) veröffentlicht wird.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß nur ein kleiner Teil der Fälle den charakteristischen Symptomenkomplex (Skeletveränderungen, besonders Schädeldefekte, Diabetes insipidus und Exophthalmus) aufweist und daß die Krankheit sich öfters anders manifestiert, wenn auch Skeletveränderungen im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen.

Über familiäres Auftreten ist nur wenig bekannt. Nur *Herzenberg* erwähnt, daß eine ältere Schwester ähnliche Symptome darbot, und *Merrill* teilt mit, daß ein Bruder Hautxanthome hatte. Auch eine Rassenbevorzugung ist nicht zu erweisen. Selbst eine besondere Dis-

position nach dem Geschlecht kann, wenn man alle Fälle übersieht, nicht festgestellt werden, wenn auch an der klassischen Erkrankung bei 32 Fällen (Gruppe 1—3) 22 männliche und nur 9 weibliche beteiligt waren.

Dagegen ist das Kindesalter so überwiegend betroffen, daß jeder Kinderarzt mit dieser Krankheit vertraut sein sollte. Die voll ausgebildete Krankheit mit der Trias der Symptome (Skeletveränderungen, Exophthalmus, Diabetes insipidus) ist bei 17 Fällen nur zweimal bei Erwachsenen über 14 Jahren gesehen worden (ein 21- und ein 26jähriger Mann).

Das Auftreten der Krankheit ist am häufigsten zwischen dem 2. bis 5. Lebensjahr, doch war unser 2. Fall, der einer der jüngsten war, nur 1 Jahr alt. Auch *Rowland* erwähnt einen Fall, wo vor dem 2. Lebensjahr Diabetes insipidus als erstes Symptom beobachtet wurde.

Wichtig ist, daß die Prognose der Krankheit durchaus nichts Einheitliches hat. In 10 von den 32 Fällen der Gruppe 1—3 wird über den Tod berichtet, aber die Dauer der Krankheit ist ganz verschieden; in manchen Fällen schon nach einigen Monaten bis zu $2^1/_2$ Jahren. In den anderen Fällen, wo kein Exitus beobachtet wurde, sind Beobachtungen bis zu 17 Jahren angegeben und immer wieder hören wir, daß auch spontane Besserungen auftreten können. In diesem Sinne sind besonders interessant die schon genannten Mitteilungen von *Chester*, der bei einer Frau mit 44 Jahren typische Lipoidgranulome an den verschiedensten Stellen des Körpers feststellte (Myokard, Pleura, Lunge, Leber, Knochen), und bei einem 69jährigen Mann, der an Herzinsuffizienz starb, Lipoidgranulomherde in Knochen, Nebennieren fand. Beide Kranken hatten ein Xanthelasma an den oberen Augenlidern, durch die *Chester* erst auf die Lipoidgranulomatose aufmerksam wurde. Wir sehen also die Krankheit in den bösartigsten bis völlig gutartig verlaufenden Formen auftreten, und *Henschen* hat durchaus recht, wenn er auf diesen relativ gutartigen Verlauf hinweist, als man mit der Beurteilung therapeutischer Eingriffe (insbesondere Röntgenstrahlung) unter diesen Verhältnissen besonders vorsichtig sein muß. Vor allem glauben wir aber, daß die Krankheit viel häufiger ist und noch immer in vielen Fällen der Diagnose entgeht.

Über das Entstehen der Krankheit ist wenig bekannt. Hin und wieder werden Infektionskrankheiten (Scharlach, Masern, Erysipel) angeführt. Doch ist dies wohl eher in dem Sinne wichtig, daß die akute Krankheit die schon vorher bestandene Störung manifestiert hat. Auch das Trauma ist wohl eher so zu deuten, als durch das Trauma besonders am Schädel ein Locus minoris resistentiae geschaffen ist, so daß das lipoidgranulomatöse Gewebe sich bilden kann.

Auf die Symptomatologie sei mit ein paar Worten eingegangen: Das hervorstechendste Symptom ist das Auftreten von lipoidgranu-

lomatösem Gewebe, besonders im mesenchymalen Teil des Körpers. Es handelt sich also um eine Stoffwechselstörung, die in erster Linie den reticulo-endothelialen Apparat betrifft.

Fast stets ist dabei bei der klassischen Lipoidgranulomatose der Skeletapparat und hier wieder besonders die Schädelknochen bzw. die Dura mater befallen.

Auf diese Skeletveränderungen haben schon *Hand* und *Schüller* (Landkartenschädel) hingewiesen, und diese xanthogranulomatöse Umwandlung am Schädeldach ist ein klassisches Symptom geworden. In sämtlichen 32 Fällen der Gruppe 1—3 und in einzelnen Fällen der übrigen Gruppen finden sich solche Schädeldefekte, die auch häufig zu den Anfangssymptomen gehören. Über den Seitenwandbeinen finden sich besonders Veränderungen, sodann an der Wand der Augenhöhlen und an der Sella turcica, was für die anderen Symptome von größter Bedeutung ist; denn durch das Granulomgewebe, das sich an der knöchernen Augenwand retrobulbär entwickelt, kommt es zum Exophthalmus, und besonders wird durch Veränderungen der knöchernen Sella turcica die Hypophyse mehr oder weniger in Mitleidenschaft gezogen, worauf noch zurückzukommen sein wird.

Besonders wichtig sind aber weiter die Veränderungen am Knochen des Ober- und besonders des Unterkiefers, so daß es zu Zahnausfall, Gingivitis, Stomatitis kommt. Interessant ist dabei, daß das Ausfallen der Zähne meist schmerzlos erfolgt. Ja, der Zahnausfall ist ein so wichtiges Symptom, daß darauf besonders hingewiesen werden muß. Von den 18 Kindern mit der klassischen Trias haben allein 9 dieses Symptom geboten und auch sonst findet sich bei manchen Fällen der anderen Gruppen dieser Zahnausfall angegeben. Jeder Zahnarzt und Kinderarzt sollte durch dieses Symptom auf die Krankheit hingelenkt werden. Mit Recht wurde schon von *Lyon-Meyer* auf dieses Symptom hingewiesen.

Auch das übrige Skeletsystem ist oft mitbetroffen. Oft ist das Becken mitbeteiligt (besonders Fossa iliaca), wie auch in unserem Fall; hin und wieder Oberschenkel, die Rippen, weniger die Wirbel, Oberarme, Tibia, besonders selten Unterarme und Schienbeine (*Henschen*).

Ein besonderer Lieblingssitz der Lipoidgranulome ist aber die Dura mater. Besonders bei der duralen Form können große Granulome entstehen, die dann schwere Erscheinungen seitens des Gehirns hervorrufen und evtl. die Todesursache bilden (Fälle von *Hand*, *Griffith*, *Thompson*, *Rowland I*, *Henschen* u. a.).

Auch Störungen seitens des Gehörorgans sind gar nicht selten. Unter 26 Fällen, die *Greifenstein* erwähnt, ist allein 12mal klinisch eine Mitbeteiligung des Gehörorgans nachgewiesen und 5mal ein Befallensein der Nebenhöhlen. Auch der Fall von *Höfer* bot Taubheit.

Sehr wichtig sind die endokrinen Störungen der Hypophyse. *Henschen* führt folgende 5 Hypophysensymptome an:

1. Diabetes insipidus.
2. Wachstumsstörungen.
3. Fettsucht.
4. Störungen der Genitalsphäre.
5. Hemmungen der geistigen Entwicklung.

Der Fall *Gigon* gibt uns Veranlassung, als

6. Typ die Akromegalie hinzuzufügen.

Überblickt man diese Störungen, so geht klar hervor, daß die Xanthomatose niemals eine primäre besondere Erkrankung der Hypophyse darstellen kann, da beinahe alle hypophysären Symptomenkomplexe vorkommen, wenn auch solche der Hypofunktion überwiegen, was verständlich ist. Auch die anatomischen Untersuchungen zeigen klar, daß meist das xanthomatöse Gewebe um die Hypophyse und um das Zwischenhirn herum gewuchert war und dadurch auch die Hypophyse, das Tuber cinereum, das Zwischenhirn geschädigt hatten.

In einer gewissen Anzahl von Fällen — es sind dies nach *Henschen* 8 — wiesen die Hypophyse und das Zwischenhirn deutliche Veränderungen auf (Fall *Thompson*, *Keegan* und *Dunn*, *Kyrklund-Henschen*, *Chiari*, *Griffith*, *Hochstetter-Veit*, *Herzenberg*, *Logan Turner* und *Parkes Weber-Schmidt*). Meist waren in der Hypophyse und Tuber cinereum xanthomatöse Wucherungen vorhanden. Wir müssen also annehmen, daß das Hypophysengewebe besonders für diese Stoffwechselstörung disponiert ist, daß aber sicher niemals allein die Erkrankung der Hypophyse für das Gesamtkrankheitsbild verantwortlich gemacht werden kann. Hier liegt es nun sehr nahe, manche isolierte Hypophysenerkrankung, besonders die bekannten Cholesterincysten der Hypophysengegend oder der Nebenhöhlen, auf die gleiche Ätiologie zurückzuführen; stets sollte man bei Hypophysenaffektionen an ein Lipoidgranulom oder an eine Lipoidgranulomatose diagnostisch denken. Denn es gibt vielleicht auch eine isolierte Xanthomatose der Hypophysengegend, wofür besonders der Fall von *Parkes Weber* und *Schmidt* (1916) spricht.

Fall 47. Mann, 17 Jahre. Diabetes insipidus seit 2 Jahren vor dem Tode. Kein Exophthalmus. Sektion: Starke Vergrößerung des gelbbraunen Hinterlappens der Hypophyse, der den normalen Vorderlappen fast vollständig umgibt und einschließt. Makroskopisch: Vorderlappen normal, im Hinterlappen „Xanthoma-like cells“ und „large clumps of granular cells“.

Man könnte darüber streiten, ob dieser interessante Fall unter die Lipoidgranulomatose gehört. Herr Kollege *Parkes Weber*, der mir seine Arbeiten zusandte, schrieb mir dazu: „Aber mein Fall war nicht einer von Schüller-Christianscher Erkrankung; er ist bis jetzt ein Unikum.“ Diese Ansicht wird für den Autor dadurch befestigt, daß er in einer

späteren Arbeit mitteilt, daß bei diesem Fall „nirgends im Körper sonst xanthomatöse Veränderungen gefunden wurden" [*Parkes Weber*, Cutaneous Xanthoma and „Xanthomatosis". London: Lewis & Co. (1924)]. Wir möchten doch im Gegensatz zu *Parkes Weber* seinen Fall nach unseren heutigen Kenntnissen zur Lipoidgranulomatose rechnen. Gerade die Erfahrungen *Chesters* zwingen dazu, auch kleinere, ja vereinzelte Veränderungen im Organismus, wo es zur Bildung des eigentümlichen Granulationsgewebes mit Ablagerung von xanthomatöser Substanz (Cholesterin und Cholesterinester) kommt, prinzipiell der gleichen Stoffwechselstörung zuzurechnen. Ja wir gehen noch weiter und möchten darauf hinweisen, was wir schon angedeutet haben, ob nicht überhaupt die leichten Cholesterineinlagerungen und Cholesterincysten der Hypophyse, der Nebenhöhlen und an anderen Organen als Endstadium von echten Lipoidgranulomen anzusehen sind, so daß wir auch hier prinzipiell pathogenetisch eine gleichartige Störung vor uns haben.

Wir haben z. B. folgenden Fall gesehen, der nichts Außergewöhnliches darstellt und sicher des öfteren beobachtet wird:

12jähriges Mädchen. Seit 4 Jahren sehr viel Kopfschmerzen, besonders in der Stirngegend. Seit der gleichen Zeit Abnahme des Sehvermögens, das vorher sehr gut war. Seit einigen Monaten Schwindelgefühl, öfters Erbrechen. Ophthalmoskopisch beiderseits Opticusatrophie. Das linke Auge völlig blind. Auf dem rechten Auge hochgradige Gesichtsfeldeinschränkung. Neurologisch kein besonderer Befund. Keine Reflexstörungen, keine Ataxie, kein Schwanken. Kein Diabetes insipidus. Mikro-Meinicke negativ. Pirquet +, alte Bronchialdrüsen-Tbc. Röntgenaufnahme des Schädels ergibt stark erweiterte Sella turcica, Durchmesser 18 mm statt 7—8 mm. — Lumbalpunktion: Geringe Vermehrung der Zellen 63/III (Pandy +). WaR. negativ, Goldsol negativ. Diagnose: Hypophysentumor. Überweisung in die Ohrenklinik zur Operation. Operative Freilegung der Hypophysengegend ergibt eine Cholesteringeschwulst. Nach der Operation wird das Sehvermögen wesentlich besser.

Die Möglichkeit, daß sich dieses Krankheitsbild auf dem Boden der gleichen Stoffwechselstörung entwickelt haben kann, ist nicht abzuweisen, wenn auch kein Beweis dafür nachträglich gegeben werden kann. Das Blut wurde leider auf Cholesterin nicht untersucht. Doch wäre auch bei normalem Cholesteringehalt des Blutes kein Gegenbeweis geliefert. Wir glauben aber gerade im Hinblick auf solche Fälle, daß der Lipoidgranulomatose eine viel größere Bedeutung in der Pathologie des Kindes zugeschrieben werden muß.

Die Veränderungen der Haut können verschieden sein. Einmal finden sich jene typischen Hautxanthome hin und wieder in großen Mengen, besonders die Augenlider sind oft bevorzugt, öfter werden auch Hautausschläge genannt, die „seborrhoischen Ekzemen" gleichen. In selteneren Fällen, wie in unserem 2. Fall, kann es zu tumorartigen Bildungen kommen.

Auch an den visceralen Organen kann sich das Lipoidgranulom bzw. die Lipoidgranulomatose lokalisieren. Wir verweisen hier auf unseren 2. Fall.

Wunderbar ist allerdings, daß die visceralen Veränderungen auch nicht entfernt so schwere sind als wie beim Morbus Gaucher oder Niemann-Pick. Gewöhnlich fehlen Milz- und Lebertumoren und meist werden auch Milz und Leber mikroskopisch normal befunden.

Ganz besonders gehören Veränderungen der Lungen und des Bauchfells zu den wichtigen Symptomen von Lipoidgranulomatose. Es handelt sich dabei um eine starke Bindegewebswucherung mit interstitiellem Gewebe, so daß es zu einer Art Fibrose der Lunge kommt (s. Röntgenbild Abb. 5).

Vom Nervensystem sind in erster Linie die Hypophyse und ihre Nachbarregion befallen; Veränderungen am Augenhintergrund kommen vor, doch sind sie selten. Wichtig sind dagegen die chemischen Blutveränderungen. Wenn man als normalen Wert 140—180 mg in 100 g Blut annimmt, so bieten erhöhte Werte folgende Fälle (zitiert nach *Henschen*):

Fall nach *Henschen*	Cholesterinmenge mg%
11	315
13	207
14	238
15	192
23	397
24	geringe Erhöhung
39	525
40	200
41	267
42	120
44	820
unser 1. Fall	bis 195
und Fall *Gigon*	936 bzw. 1188

In einem Teil der untersuchten Fälle sind aber ganz normale Zahlen gefunden worden; auch unser Fall hat nur einmal 195 mg% ergeben, meist schwankte der Cholesteringehalt um 160 mg% (nach *Autenrieth*).

Die morphologischen Blutveränderungen sind auffallend gering, trotzdem die Krankheit so oft Knochen, Knochenmark betrifft. Die WaR. war in allen Fällen, die man daraufhin untersuchte, negativ.

Über die Prognose ist das Wichtigste schon gesagt. Jedenfalls ist sie nicht als schlecht zu bezeichnen, nur bei besonders jungen Kindern scheint sie sich ungünstiger zu gestalten.

Über die Therapie ist begreiflicherweise kaum etwas zu melden. Höhensonne, Lebertran, Vigantol, Arsen, Röntgenstrahlen sind angewendet worden mit wechselndem Erfolg. Da die Krankheit aber

spontan Besserungen zeigt, so ist schon damit gesagt, wie schwierig eine Beeinflussung durch eine therapeutische Maßnahme zu beurteilen ist (*Henschen*).

Zusammenfassung.

Es werden zwei klinische Fälle von Lipoidgranulomatose (*Hand-Schüller-Christian*sches Syndrom) beschrieben. Während der erste Fall sich zwanglos in die Reihe der typischen Krankheitsfälle einreiht, d. h. die Trias: Schädeldefekte, Diabetes insipidus, Exophthalmus zeigt, bietet der zweite Fall ein ganz anderes klinisches Krankheitsbild dar (granulomatöser Tumor am Auge, hämorrhagische Diathese, großer Milz- und Lebertumor).

Das Charakteristische der Lipoidgranulomatose ist neben der Bildung von granulomatösem Gewebe die Einlagerung von Cholesterin und Cholesterinestern in dieses Gewebe. Dies kann allgemein im ganzen Körper erfolgen (Lipoidgranulomatose) oder auch isoliert an einzelnen oder wenigen Stellen vorkommen (isoliertes Lipoidgranulom).

Die Pathogenese ist noch unklar. Auch ist es noch zweifelhaft, ob es sich um eine angeborene Störung des Lipoidstoffwechsels handelt. Manche Tatsachen sprechen vielmehr dagegen (Beginn meist erst Anfang des 2. Lebensjahres, manchmal sehr viel später; spontane Besserungen, ja Heilung). Eine primäre Erkrankung der Hypophyse oder des Zwischenhirns, die oft in Mitleidenschaft gezogen werden, kommt für die Pathogenese nicht in Frage. Es ist wahrscheinlich, daß die Lipoidgranulomatose nur der stärkste klinische Ausdruck für eine Stoffwechselstörung ist und daß daher abortive Fälle häufiger sind, als bisher angenommen wird.

Da die Erkrankung in erster Linie Kinder befällt und sehr oft mit Störungen der Zähne und des Gehörs einhergeht, so sollten sich Kinderärzte, Ohrenärzte und Zahnärzte besonders für dieses Krankheitsbild interessieren.

Literaturverzeichnis.

Die gesamte Literatur bis 1931 in den Arbeiten von *Henschen*, Acta paediatr. (Stockh.) **12**, Suppl. VI (1931) und *Chiari*, Lubarsch-Ostertag **24**, 396 (1931). — Außerdem: *Attig*, Jb. Kinderheilk. **134**, 196 (1932). — *Chester*, Virchows Arch. **279**, 561 (1931). — *Gigon*, Schweiz. med. Wschr. **62**, 4 (1932). — *Greifenstein*, Arch. Ohr- usw. Heilk. **1932** (im Druck). — *Höfer*, Klin. Wschr. **1930**, 1302ff. — *Ighenti*, Virchows Arch. **282**, 585 (1931). — *Lyon-Meyer*, Z. Kinderheilk. **49**, 768 (1930). — *Schmidt* u. *Weber*, Amer. J. med. Sci. **152**, Nr 6, 892 (1916). — *Weber, F. Parkes*, Coutaneous Xanthoma and „Xanthomatosis" of other parts o fthe Body. London: Lewis & Co. 1924.

Würzburg, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Köln. — Direktor a. D.: Prof. Dr. *Siegert*.)

Die Ossifikation des Handskelets bei mongoloider Idiotie.

Von

Elisabeth Fuhry.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 15. September 1932.*)

„Man kann dann von einer normalen Entwicklung des Skelets sprechen, wenn die Harmonie des Wachstums, d. h. die Beziehung zwischen Alter, Länge und Differenzierung gewahrt ist" (*Stettner*).

Dieser Satz wird unbedingt seine Berechtigung haben, sobald man weiß, was normal ist: und darüber finden sich absolut keine einheitlichen Angaben bei den verschiedenen Autoren.

Eine starke Störung in diesem als „normal" bezeichneten Entwicklungsgang können wir nun außer der maximalen bei der Hypo- und Athyreose und bei schweren mit Atrophie verbundenen Erkrankungen, besonders bei diese komplizierender Rachitis, beim Mongoloid, und zwar vor allem in der Entwicklung des Handskelets feststellen. Nach *Siegert* ist die mongoloide Idiotie eine „durch äußere, angeborene Kennzeichen des Gesichts ausgezeichnete Form des kongenitalen, nicht erworbenen Schwachsinns, einer gehemmten, unfertigen, intra- wie extrauterinen Entwicklung". Er weist neben den äußerlich bereits stark auffallenden und zur Diagnose „Mongoloid" berechtigenden Eigentümlichkeiten und Anomalien auf die Röntgenphotographie des Handskelets als bestes Differentialdiagnostikum gegenüber der Athyreose hin, und betont vor allem die starke Unregelmäßigkeit im Auftreten der einzelnen Ossifikationszentren, sowohl hinsichtlich des Alters, als auch der Reihenfolge der einzelnen Kerne aufeinander.

Von manchen Autoren wird darauf hingewiesen, daß die Hand (wie auch der Fuß) als acraler Körperteil nicht als absoluter Gradmesser des Reifezustandes dienen könne, sondern eine Sonderstellung einnehme. Ohne auf diese Streitfrage eingehen zu können, sind doch die Entwicklungsstörungen der mongoloiden Hand als ungemein häufig zu bezeichnen.

Bei einer kritischen Beurteilung einer Serie von Radiogrammen ist die Berücksichtigung des Geschlechts unbedingt erforderlich. Ein

Vergleich ohne diese Scheidung ist unmöglich, da die Ossifikation bei Mädchen im allgemeinen früher eintritt als bei Knaben, und zwar früher in bezug auf Alter wie auf Länge. Dagegen wird nach *Stettner* z. B. das Triquetrum bei Knaben früher als bei Mädchen angelegt. „Jedoch alle bisherigen Untersuchungen ausnahmslos erlauben nach den Erfahrungen aus sehr großem Material kein zutreffendes Urteil über die Skeletentwicklung der Hand und des Fußes des Menschen im allgemeinen" (*Siegert*). Da einheitliche Angaben über die normale Entwicklung des Handskelets noch nicht vorliegen, habe ich versucht, die Skeletentwicklung der Mongoloiden mit den Angaben verschiedener Autoren zu vergleichen. Ich habe die Angaben über die normale Entwicklung von *Heimann* und *Potpeschnigg*, *Stettner* und *Ruckensteiner*, *Engels*, *Plaut* benutzen wollen, fand jedoch recht erhebliche Unterschiede einerseits, mangelndes Material andererseits. *Heimann* und *Potpeschnigg* berichten über 100 normale Fälle bis zum Alter von 12 Jahren 3 Monaten, fanden allerdings so starke Unregelmäßigkeiten des Ossifikationsstandes, daß sie ihm die praktische Verwertbarkeit zur Beurteilung des Reifegrades eines Individuums absprachen, da sie keine Erklärung für diese Unregelmäßigkeiten anzugeben vermochten. Außerdem ist eine Trennung des Materials nach dem Geschlecht bei der kritischen Auswertung nicht vorgenommen. *Stettner* hat ein Material von 700 Fällen untersucht, darunter nur 250 normale Fälle bis zum Alter von 13 Jahren 6 Monaten bei Knaben, 12 Jahren bei Mädchen; auch dieses Material ist leider zu gering, so daß weder die Ossifikation als solche, noch gar Unterschiede derselben als abhängig vom Geschlecht einigermaßen zutreffend beurteilt werden konnten[1]. Neben Geschlecht und Alter der Kinder habe ich die Länge in Beziehung zur Differenzierung des Skelets gebracht, auch den Ernährungszustand der Kinder, gemessen am Verhältnis der Länge zum Gewicht, da wohl immer die Ossifikation bei herabgekommenen, dekrepiden Individuen nachhinken wird, und man diese Verzögerung wohl kaum auf Kosten des Mongolismus setzen kann. Im ganzen wurden 47 Fälle von Mongoloiden untersucht. Alle diese wiesen die typischen äußeren Merkmale eines mongoloiden Idioten auf. In der vollständigen Anamnese von 22 Kindern betrug in 5 Fällen das Alter der Eltern zusammen über 75 Jahre, unter 25 Anamnesen fanden sich in 5 Fällen mehr als 4 Kinder, davon waren in 2 Fällen das Mongoloid das neunte Kind, zweimal das achte Kind und einmal das fünfte. In einigen Fällen

[1] Bei Abschluß der Arbeit lagen die neuen „Ossifikationsstudien am Handskelet" *Stettners* (Z. Kinderheilk. **51**, **52**) noch nicht vor. Sie behandeln ein Material von 415 „Normal"-Fällen. Durch diese ungewöhnlich gründlichen und vielseitigen Untersuchungen bleibt allerdings die so schwierige Frage nach der normalen Ossifikation des Handskelets noch weiterer Bearbeitung bedürftig.

war der mongoloide Idiot erstes und deshalb einziges Kind, weil die Eltern aus Furcht vor weiterem idiotischem Nachwuchs sich auf dies eine bewußt beschränkten. In verschiedenen Fällen fand ich in der Familie Tuberkulose, Alkoholismus, Geisteskrankheiten oder die Eltern selbst letzte Glieder einer sehr zahlreichen Geschwisterreihe. Dem Suchen nach dem „Warum" entsprechend fand sich auch Trauma der Mutter während der Gravidität, lange Geburtsdauer, Querlage usw. angegeben, dem man jedoch wohl kaum eine Bedeutung beizumessen vermag. Ich glaube aus der immerhin recht ansehnlichen Zahl von mongoloiden Idioten eine kleine Übersicht gewinnen zu können. Unter diesen 47 Fällen finden sich auffallenderweise 23 Mädchen und 24 Knaben. Die Zahl der Einzeluntersuchungen nimmt noch dadurch um einige zu, daß 3 Mädchen zweimal und 1 Mädchen dreimal röntgenologisch untersucht werden konnten, ferner 1 Knabe zweimal. Im ersten Lebensjahre standen 7 Mädchen und 7 Knaben, im zweiten Jahre 4 Mädchen und 6 Knaben, im dritten 4 Mädchen und 4 Knaben. Bei den restlichen 15 Fällen finden sich alle Lebensalter bis zum Alter von 10 Jahren 8 Monaten.

Mädchen.

1. St., 2 Tage. 48 cm, 2540 g. Frühgeburt. Kerne 0.

1a. 6 Monate 8 Tage, 63 cm (65), 6260 g (7400). Unterwertigkeit sowohl hinsichtlich der Länge wie des Gewichts, letzteres sogar noch zu gering im Verhältnis zur Istlänge. Kerne 0.

2. K., 2 Monate 17 Tage, 56 cm (58), 3700 g (5300). Elendes, abgemagertes Kind. Bronchiolitis, Pyodermie. Kerne: Ca. Ha.

3. F., 3 Monate 14 Tage, 52,5 cm (60), 2600 g (6000). Dyspepsie. Stark reduzierter Ernährungszustand. Kerne: Ca. Ha.

4. Kn., 4 Monate 16 Tage, 5450 g (6600). Länge unbekannt, daher ist der Ernährungszustand nicht genau zu beurteilen. Kerne: Ca. Ha. Tri.!

5. U., 5 Monate, 55 cm (63), 3770 g (6900). Kleines, blasses Kind, fehlender Muskeltonus. Lag in der Klinik wegen Grippe, parenteraler Ernährungsstörung. Vitium cordis congenitum. Kerne: Ca. Ha.

5a. 7 Monate, Länge ?, 4160 g (7800). Bronchitis, Cystitis, Rhinitis. Kerne: Ca. Ha.

6. M., 7 Monate 14 Tage, 55,5 cm (68), 4000 g (8000). Blasses, atrophisches Kind, schlaffe Bauchdecken; Rachitis, chronische Ernährungsstörung. Atrophie. Kerne: Ca. Ha.

6a. 8 Monate, 20 Tage, 59 cm (70), 3940 g (8400). Im Ernährungszustand noch um ein Beträchtliches gegenüber dem erstenmal reduziert; Vitium cordis; Anfälle von Atmungsstillstand; Cyanose. Im 3. Anfall Exitus. Kerne: Ca. Ha.

7. T., 8 Monate 5 Tage, 60 cm (69), 4500 g (8200). Kleines, untergewichtiges, elendes Kind, starke Hypotonie. Pneumonie beiderseits. Tod. Kerne 0.

8. Me., 12 Monate 20 Tage, 67 cm (74), 10330 g (9700). Viel zu fettes, überernährtes Kind. Kerne: Ca. Ha. Ep. Kerne Dig.: 1, III, 3, I.

9. Ma., 13 Monate 13 Tage, 65 cm (75), 5690 g (9950). Untergewichtiges, anämisches Kind, fehlender Gewebsturgor. Bronchopneumonie. Pleuritis fibrinosa. Tod. Kerne: Rechts Ca. Ha., links Ca.

10. L., 15 Monate 15 Tage. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha. Ra. Metac. II—III. Ep. Kerne Dig.: 1, II—V; 2, II—V; 3, I.

11. Mü., 15 Monate, 74 cm (76). Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri.!

12. O., 2 Jahre. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri.! Ep. Kerne Dig.: 1, I—V. (Metacarpus I und Metatarsus I werden nach *Siegert* stets als Phalanx 1, I bezeichnet.) 2, I—V; 3, I—V; Metac. II—V.

13. D., 2 Jahre 5 Monate 15 Tage, 76 cm (78), 7940 g (12950). Kleines, blasses, stark untergewichtiges Kind, Rachitis, Nasopharyngitis, Bronchitis. Kerne: Ca. Ha. Ra. Ep. Kerne Dig.: 1, II—V; 2, I—IV; 3, I, III, IV. Metac. 2—3.

14. F., 2 Jahre 8 Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri.! Lu.! Ep. Kerne Dig.: vollständig. Metac. vollständig.

15. G., 2 Jahre 8 Monate 12 Tage, 82 cm (89), Gewicht ?. Pastöses Kind. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri! Mult. ma.! Mult. mi.! Lu. Ep. Kerne Dig.: 1, I—V; 2, I—IV; 3, I—V. Metac. II—V.

15a. 3 Jahre 2 Monate 15 Tage, 83 cm (93), 13000 g (14450). Dem Alter entsprechend etwas untergewichtig, im Verhältnis zur Länge immer noch etwa 1000 g zu schwer. Kerne: Handwurzel, mit Ausnahme von Ul. und Pi., sowohl wie die *Mittelhand vollständig.* Ep. Kerne Dig.: 1, I—V; 2, I—IV; 3, I—V.

15b. 3 Jahre 9 Monate, 87 cm (96), 14000 g (15300). Die Gewichtsverhältnisse sind annähernd die gleichen geblieben. Kerne: Unverändert.

16. R., 3 Jahre 8 Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha. Tri. Lu.! Mult. ma.! Hand und Mittelhand vollständig.

17. N., 3 Jahre 9 Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne: *Handwurzel bis auf Ul. und Pi. vollständig.* Desgleichen Hand und Mittelhand vollständig.

18. H., 4 Jahre 4 Monate 1 Tag, Länge ?, 14800 g (16100). Dem Alter entsprechend etwas untergewichtig. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri.! Lu. Mult. ma. *Na*! Hand und Mittelhand vollständig.

19. Sch., 4 Jahre 6 Monate, Länge ?, 17900 g (16200). Reichliches Fettpolster, aufgeschwemmtes, gedunsenes Aussehen. Nephritis. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri. Lu. Ul.! Hand und Mittelhand vollständig.

20. N., 4 Jahre 10 Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Handwurzel, bis auf Ul. und Pi., sowie Hand und Mittelhand vollständig!

21. W., 5 Jahre 3 Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Handwurzel mit Ausnahme des Pi., jedoch einschließlich des Ul., sowie Hand und Mittelhand vollständig!

22. E., 7 Jahre, 109 cm (113), 19700 g (21000). Sehr blasses Kind. Gewicht der Länge proportional. Kerne: Nur Ca. Ha. Ra. Tri. Lu.! Dig.: 1, I—V; 2, I—IV; 3, I—IV. Metac. II—V.

23. Sch., 10 Jahre 8 Monate, 113,8 cm (131). Gewicht ?. Sehr kleines, aber körperlich gesundes Kind. Kerne: Handwurzel mit Ausnahme des Pi., sowie Hand und Mittelhand vollständig.

Knaben.

1. D., 15 Tage, 44,5 cm (51), 1830 g (3700). Frühgeburt. Kaum vorhandenes Unterhautfettgewebe. Starker Icterus neonatorum. Omphalitis. Tod. Kerne 0.

2. Z., 25 Tage, 51 cm (52), 2915 g (3900). Stark untergewichtiger Säugling. Grippe, Cystitis. Kerne: Ca. Ha.!

3. H., 6 Wochen. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca.

4. B., 6 Monate 10 Tage, 65,5 cm (66,5), 5200 g (8000). Untergewichtig, schlaffer Turgor, schlaffe Muskulatur. Bronchitis, Enteritis. Kerne: Ca. Ha.

5. Sch., 7 Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne Ca. Ha. *Tri.*!

6. K., 8 Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne 0.

7. Q., 11 Monate 13 Tage, 65,5 cm (74)! 8350 g (9900). Untergewichtig, Rachitis, impetiginöser Ausschlag, Hydrocephalus. Kerne Ca.:

8. W. $12^1/_2$ Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha. Ra. *Tri.*! Ep. Kerne Dig.: 3, V. Metac. III.

9. G., 13 Monate 11 Tage, 65 cm (76), 5600 g (10450). Blaß, abgemagert, schlaffer Turgor, Rachitis, Lymphatismus, Furunkulose. Kerne: Ca. Ha. Ra.

10. Z., 14 Monate, 74 cm (77), 10290 g (10700). Im Verhältnis zur Länge übergewichtiges Kind. Kerne: Ca. Ha. Ep. Kerne Dig.: 1, II—IV rechts; 1, II bis III links.

11. B., 14 Monate 14 Tage, 71 cm (77), 8380 g (10700). Unterentwickeltes Kind, wenig Muskulatur, hinreichend entwickeltes Fettgewebe, mangelhafter Gewebsturgor. Angina catarrhalis, Bronchopneumonie. Lymphaticus. Kerne: Ca. Ha.

12. C., $15^1/_2$ Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha. *Tri.*!

13. H., 1 Jahr 8 Monate, 69,5 cm (82), 6510 g (11950). Blasses, kleines, stark untergewichtiges Kind. Schleimhäute mäßig durchblutet. Schlaffes Fettgewebe. Rachitis. Kerne: Ra. Ca. Ha. Dig.: 1, II—IV.

14. B., 2 Jahre 3 Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha.

14a. 2 Jahre 8 Monate. Kerne: Ca. Ha. Ra.

15. Z., 2 Jahre $5^1/_2$ Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri.! Ep. Kerne Dig.: 1, II—IV; 2, III; 3, I. Metac. II—IV.

16. P., 2 Jahre 6 Monate 14 Tage, 80 cm (89), 11350 g (13700). Klein, das Gewicht der Länge ungefähr entsprechend. Vitium cordis. Kerne: Ca. Ha. Ra. Ep. Kerne Dig.: 1, II; 3, I.

17. F., 2 Jahre 11 Monate. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri. Ep. Kerne Dig.: 1, II—IV; 2, III—IV. Metac. II—III.

18. P., 3 Jahre 1 Monat, 82 cm (93), 11650 g (14700). Ernährungszustand befriedigend. Schlechter Turgor. Nasenrachenkatarrh. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri. Ep. Kerne Dig.: 1, I—V; 2, I—IV; 3, I. Metac. II—V.

19. W., 3 Jahre 3 Monate 13 Tage, 94 cm (94—95), 12300 g (15000). Hochgradig untergewichtig. Lymphaticus. Chronische Bronchitis. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri. Ep. Kerne Dig.: 1, I—V; 2, I—V; 3, I, III, IV. Metac. II—V.

20. K., 3 Jahre 4 Monate, Länge und Gewicht unbekannt. Körperlich gesundes Mongoloid. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri. Ep. Kerne Dig.: 1, I—V; 2, II—IV; 3, I. Metac. II—V.

21. B., 3 Jahre 4 Monate 13 Tage, 89 cm (95), 13160 g (15300). Klein, das Gewicht der Länge ungefähr entsprechend. Kerne: Ca. Ha. Ra. Ep. Kerne Dig.: 1, II—IV; 2, I; 3, I—III. Metac. II—V. (———!).

22. K., 4 Jahre. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri. M. ma. Ep. Kerne Dig.: 1, I—V, 2, I—V; 3, I—III. Metac. II—V.

23. Kl., 4 Jahre. Weitere Angaben fehlen. Kerne: Ca. Ha. Ra. Tri. Ep. Kerne Dig.: 1, I—IV; 2, I—V; 3, I—V. Metac. II—V.

24. F., 5 Jahre 6 Monate, 107 cm (106,5—107), 20100 g (19500). Übergewichtig. Conjunctivitis, Pharyngitis, Coryza. Kerne: Handwurzel, mit Ausnahme von Ul. Pi., Hand und Mittelhand vollständig.

Auffallend ist das teils sehr frühe, teils sehr späte Auftreten der Knochenkerne, wie auch eine starke Unregelmäßigkeit der Verknöcherungen. Zum Beispiel fehlen die Epiphysenkerne des Radius oder der Daumenendphalanx, während bereits ein Teil der Epiphysenkerne der Grundphalangen angelegt ist. Während im normalen Entwicklungs-

gang die Kerne der Grund-, Mittel- und Endphalangen je zu gleicher Zeit aufzutreten pflegen, sehen wir hier wieder jeweils einen Teil der Phalangenkerne auftreten und auch bereits eine erhebliche Größe erlangen, während die ihnen entsprechenden Epiphysenkerne der übrigen Phalangen noch gar nicht oder ganz winzig angelegt sind. *Heimann* und *Potpeschnigg* betonen, daß immer das Radiale vor dem Epiphysenkern der Daumengrundphalanx angelegt sei. In einem meiner 47 Fälle findet sich auch dafür eine Ausnahme (16 Mädchen). Sämtliche Kerne in geschlossener Reihe, einschließlich des Mult. ma., sind entwickelt, während die Radiusepiphyse noch fehlt. Man könnte noch besonders die starke Unregelmäßigkeit im Auftreten der Phalangeal- und Metacarpalkerne hervorheben. Diese Unregelmäßigkeit in der Kernentwicklung deckt sich mit dem, was *Stettner* bei 17 Fällen mit Gehirnstörung findet. Regellosigkeit in der Gesamtheit der Fälle, wie in manchem Einzelfalle, „so daß der Gedanke nahegelegt wird, daß das Gehirn den Wachstumsvorgängen des Körpers gegenüber gewisse regulierende Fähigkeiten besitzt“ (*Stettner*).

Abb. 1. ♂ 21 B. 3 J. 4 M. 13 Tg., 89 cm (2 J. 6 M.), 13160 g. (2 J. 3 M.). Die Ossifikation entspricht noch einem sehr jugendlichem Stadium.

Wie bei den bisherigen Untersuchungen der Ossifikation im Kindesalter, wurden Alter, Länge und Gewicht der v. Pirquetschen Tabelle entsprechend verglichen. Mein Material war an Länge mit einer Ausnahme rückständig. Charakteristisch ist das regellose Verhalten der Ossifikation, wie es die Tabelle im einzelnen begründet; es tritt auf folgenden Abbildungen besonders klar in die Erscheinung (Abb. 1, 2, 3), ebenso die Verschiedenheit der Hand, selbst bei Mongolismus

nach Größe und Gestaltung der Mittelhand, wie der Finger. Abb. 2 bietet das seit langem bekannte sehr häufige Verhalten des kleinen Fingers und der sogenannten Pseudo-Epiphysen, auch der Doppelumrandung der Carpalia und der Metacarpalia, der Kappenbildung

Abb. 2. ♂ 19 W. 3 J. 3 M. 13 Tg., 94 cm (3 J. 2 M.), 12300 g (22 M.). Ossifikation dem Alter entsprechend.

von Dig. I, Phal. I (Metacarpus I). Eine schöne Hand wird beim Mongoloid nicht zu erwarten sein. Auch der Daumen ist meist zu kurz, plump, ohne die radialwärts gerichtete Krümmung des kleinen Fingers. Alle pathologischen Befunde der Hand kommen ebenso am Fuße vor,

ferner andere zahlreiche Mißbildungen, wie bekannt. Die cerebrale Bedingtheit dieser Anomalien wurde bereits erwähnt, ist besonders von *Stettner* untersucht und gilt für alle angeborenen Fälle. Mit der vorzeitigen Ossifikation geht natürlich auch der vorzeitige Wachstumsabschluß Hand in Hand. Der Gedanke an eine innersekretorische Ätiologie hat zu vielfachen Untersuchungen in dieser Richtung geführt,

Abb. 3. ♀ 15 a G. 3 J. 2 M. 15 Tg., 83 cm (23 M.), 13 000 g (2 J. 5 M.). Sehr weit vorgeschrittene Ossifikation.

betreffend aller Inkretdrüsen mit negativem Erfolg. Der Nachweis einer organisch bedingten Ätiologie fehlt bis heute. *E. Thomas* und *E. Delhougne* untersuchten die Schilddrüsen dreier Mongoloiden und fanden hinsichtlich des histologischen Bildes, sowie des Jodgehaltes normales Verhalten. Den gleichen Befund erhebt *Thiemisch*. *Weygandt* und *Lange* fanden reichlich Kolloid, *T. Smith* eine Aplasie.

M. William Clift hat 55 Mongoloide untersucht und keine erkennbare Vergrößerung der Hypophyse resp. Beziehung derselben zum Krankheitsbild feststellen können. Bei der histologischen Untersuchung des Gehirns fand *Baar* eine Entwicklungshemmung der nervösen Elemente, Zellanhäufungen, besonders in der Medulla oblongata. Diese Erscheinung deutet er als atavistischen Rückschlag. *Weygandt* fand in 3 Fällen Minderentwicklung der Tangentialfasern, lichteres radiäres Flechtwerk, in einem Falle ausgeprägten embryonalen Strukturtypus des Rindenzellenaufbaus. In 2 weiteren Fällen fand er das gleiche, nur in weniger ausgeprägtem Maße. In 1 Falle sah er eine Andeutung sekundärer Verödungsprozesse. *Gralka* nimmt an, daß für die Knochenveränderungen beim Mongoloid kein bestimmtes Organ verantwortlich zu machen sei, sondern sie seien begründet in einer Anomalie der Keimanlage, womit sich die Erschöpfungstheorie direkt in Einklang bringen läßt. *H. Baar* demonstrierte ein mongoloides Zwillingspaar, einen Knaben und ein Mädchen, und behauptet auffallenderweise, daß die Erscheinung sich nicht in Einklang bringen läßt mit der Erschöpfungstheorie. Andererseits sind viele Zwillinge beobachtet worden, von denen nur der eine an mongoloider Idiotie litt, allerdings nie eineiige. Meiner Ansicht nach läßt sich zugunsten eines Rasseneinflusses die Tatsache ins Feld führen, daß *Schlapp* in Amerika unter 100 Mongoloiden 65 jüdischer Herkunft fand. Davon ist in Europa jedenfalls keine Rede.

Trotz der durch den klinischen Befund so sicher und leicht zu stellenden Diagnose „mongoloide Idiotie", durch das Radiogramm die Fehldiagnose „Myxödem" ausschließend, wird letztere heute noch betreffs beider häufig gestellt und Mongolismus immer wieder mit Schilddrüsenpräparaten behandelt, was bei typischer Athyreose so oft jahrelang unterbleibt. Andererseits steht fest, daß die Schilddrüse beim Mongoloid nicht selten vorübergehend insuffizient ist (Aussehen, Nabelhernie, struppiges Haar, Obstipation) bei sicherer rascher Heilung durch vorübergehende Organtherapie.

Zusammenfassung. Die Ossifikation des Handskelets bei mongoloider Idiotie wird nach Verlauf und Art festgestellt und als typisch erwiesen, ihre Eigenart ist cerebral bedingt. Eine mögliche Beurteilung des Alters auf Grund des Ossifikationsbefundes wird abgelehnt, ebenso andere als pädagogische Behandlung.

Literaturverzeichnis.

[1] *Åke Åkerlund*, Entwicklungsreihe in Röntgenbildern von Hand, Fuß und Ellenbogen im Mädchen- und Knabenalter. Fortschr. Röntgenstr. Erg.-Bd. **33** — Archiv und Atlas der normalen und pathologischen Anatomie in typischen Röntgenbildern. **1918**. — [2] *Baar, H.*, Mongoloide Idiotie. Mitt. Ges. inn. Med. Wien **1922**,

Nr 3. — [3] *Bernheim-Karrer*, Demonstration eines Falles von Mongolismus. Verh. Ges. Kinderheilk. Dresden **1907**. — [4] *Chotzen*, Familiäres Vorkommen von Mongolismus. Ein weiterer Fall von Mongolismus bei Geschwisterkindern. Mschr. Kinderheilk. **30** (1925). — [5] *Clift, M. William*, Roentgenological Findings in Mongol. Amer. J. Roentgenol. **9** (1922). — [6] *Dieterle*, Die Athyreosis. Virchows Arch. **184**. — [7] *Engel* u. *Runge*, Normaltafeln des Kindesalters. Z. Kinderheilk. **33**, 34 (1924). — [8] *Finkelstein*, Lehrbuch der Kinderkrankheiten. **1924**. — [9] *Frangenheim*, Die Krankheiten des Knochensystems im Kindesalter. Neue dtsch. Chir. **10** (1913). — [10] *Gralka*, Röntgendiagnostik im Kindesalter. **1927**. — [11] *Heimann* u. *Potpeschnigg*, Über die Ossifikation der kindlichen Hand. Jb. Kinderheilk. **1907**. — [12] *Husler*, Mongolismus. Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler u. Schlossmann. 3. Aufl. **1**. — [13] *Kassowitz*, Infantiles Myxödem, Mongolismus und Mikromelie. Wien. klin. Wschr. **1902**. — [14] *Lange*, Beitrag zur pathologischen Anatomie des Mongolismus. Mschr. Kinderheilk. **5** (1906). — [15] *Lauche*, Zur Histologie der Knochenwachstumsstörungen beim Mongolismus. Virchows Arch. **249** (1924). — [16] *Orel*, Zur Klinik der mongoloiden Idiotie. Z. Kinderheilk. **44** (1927). — [17] *Peltason*, Zur Kenntnis des Mongolismus. Inaug.-Diss. Würzburg 1919. — [18] *Pfaundler*, Mongolismus. Feer, Lehrbuch der Kinderkrankheiten. **1**. — [19] *Plaut, H. F.*, Röntgenuntersuchung über die Knochenbildung bei Rachitis. Z. Kinderheilk. **38** (1924). — [20] *Pogorschelsky*, Mongolismus bei Geschwisterkindern. Mschr. Kinderheilk. **28** (1924). — [21] *Rietschel*, Mongolismus. Lehrbuch der Kinderheilkunde. **1925**. — [22] *Rössle*, Wachstum und Altern. Lubarsch-Ostertags Erg. **20 II**, 1 (1923). — [23] *Ruckensteiner*, Die normale Entwicklung des Knochensystems im Röntgenbild. Radiol. Praktika **15**. — [24] *Siegert*, Der Mongolismus. Erg. inn. Med. **6** u. **8** (1910). — [25] *Siegert*, Der chondrodystrophische Zwergwuchs. Ibidem **8**. — [26] *Siegert*, Myxödem im Kindesalter. Ibidem **5**. — [27] *Siegert*, Die mongoloide Idiotie, der Mongolismus. Handbuch der Kinderkrankheiten von Pfaundler und Schlossmann. 2. Aufl. **3** (1910). — [28] *Stettner*, Über die Beziehungen der Ossifikation des Handskelets zu Alter und Längenwachstum bei gesunden und kranken Kindern von der Geburt bis zur Pubertät. Arch. Kinderheilk. **68**, 69 (1921). — [29] *Stolte*, Über Störungen des Längenwachstums der Säuglinge. Jb. Kinderheilk., III. F. **28**, 78 (1913). — [30] *Thomas* u. *Delhougne*, Schilddrüsenbefunde bei Mongolismus. Mschr. Kinderheilk. **28** (1924). — [31] *Weygandt*, Über mongoloide Degeneration. Med. Klin. **23**, Nr 20. — [32] *Weygandt*, Idiotie und Imbezillität. Die Gruppe der Defektzustände des Kindesalters. Handbuch der Psychiatrie von Aschaffenburg. 2. Abt., 2. Hälfte. — [33] *v. Wieser*, Röntgentherapie des Schwachsinns bei Kindern. Radiol. Praktika **10** (1928).

Brühl, Bez. Köln, Marienhospital.

(Aus dem Zentral-Kinderheim der Stadt Wien.)

Zur Kenntnis der geschwulstförmigen Luftansammlungen (Pneumatocelen) im Brustraum.

Von
Privatdozent Dr. **Max Zarfl.**

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 15. September 1932.*)

Krankhafte Luftansammlungen im Brustraum können entweder in vorgebildeten Spalträumen entstehen (Pneumothorax, Pneumoperikard) oder im Gewebe der Brustorgane.

Was die letzteren anlangt, so haben sie ihre Ursache entweder in einer angeborenen cystischen Entartung der Luftwege oder in einer Ausweitung vorhandener luftführender Organteile (Bronchiektasien, Emphysem) oder darin, daß infolge Zerreißens von Alveolarwandungen Luft in das interstitielle Bindegewebe der Lungen und weiterhin in das Mediastinum austritt.

Von besonderem Interesse sind die geschwulstartigen Luftansammlungen in Hohlräumen, welche aus dem Zerfall krankhaft veränderter Lungenanteile hervorgegangen sind. Wenn solche Hohlräume mit dem Bronchiallumen in Verbindung treten und unter Ventilverschluß stehen, so können die Luftansammlungen in ihnen ansehnlichen Umfang und hohe Spannung annehmen und schwere Krankheitserscheinungen hervorrufen, die nicht immer leicht zu deuten sind und besonders zu Verwechslungen mit der abgesackten Form des Pneumothorax Anlaß geben. Unter den angegebenen Voraussetzungen können auch angeborene cystische Hohlräume der Lunge zu großen Luftgeschwülsten umgewandelt werden.

Das seltene Vorkommen derartiger Folgezustände nach Erkrankungen der Atmungsorgane im Kindesalter veranlaßt uns, einen einschlägigen, während des ganzen Verlaufes genau verfolgten Fall ausführlich zu besprechen.

F. W., ein 7monatiger, bis dahin gesunder Knabe, erkrankte Mitte Januar 1931 unter Grippeerscheinungen mit hohem Fieber. Dieses hielt mit großen Remissionen bei diffusem Rasseln in den Lungen und beträchtlich gestörtem Allgemeinbefinden durch 8 Tage an, fiel dann lytisch ab. Nach 12 Tagen war

melläre Pleurasaum war aber auch bei einer Röntgenaufnahme Ende Oktober noch feststellbar, außerdem in Seitenaufnahme eine interlobäre Schattenlinie zwischen linkem Ober- und Unterlappen. Das Kind hat sich in der Folge so gut entwickelt, daß es Anfang Dezember, $1^1/_2$ Jahre alt, $12^1/_2$ kg schwer und wohlgenährt unsere Anstalt verlassen konnte. Auch seither geht es ihm gut.

Kurz zusammengefaßt haben wir also einen Krankheitsprozeß vor uns, in dessen Verlauf sich ganz deutlich 3 Abschnitte unterscheiden lassen. Als Einleitung Grippeerscheinungen mit hohem remittierendem Fieber und diffusen Rasselgeräuschen in den Lungen: Entfieberung nach 12 Tagen. Nach 2 fieberfreien Tagen beginnt der zweite Ab-

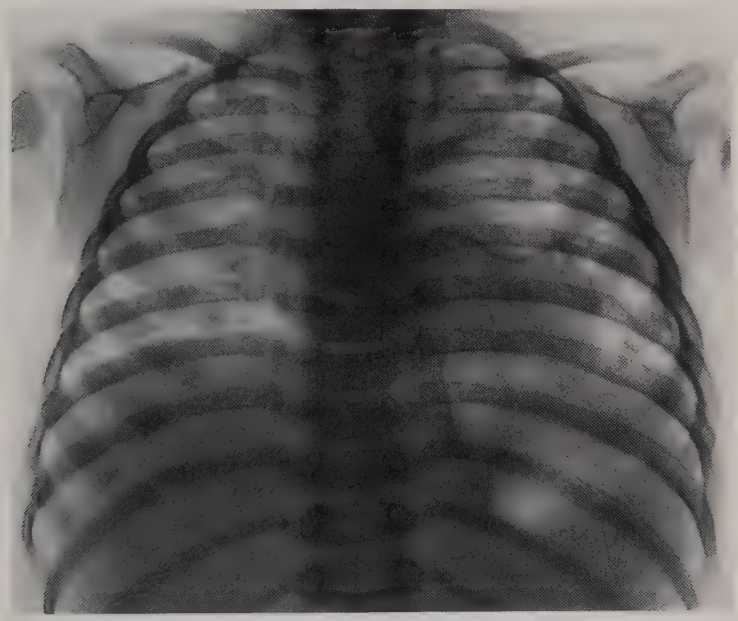


Abb. 5. Die Luftansammlung in Rückbildung. Röntgenaufnahme am 24. VI. 1931. Erklärung im Text.

schnitt, charakterisiert durch einen eitrigen Erguß in die linke Pleurahöhle, schwerste Krankheitserscheinungen, Fieber durch 2 Monate. 3 Wochen später wird die Rekonvaleszenz neuerlich durch Temperaturanstieg und Krankheitserscheinungen von seiten der Atmungsorgane unterbrochen, und es bildet sich eine abgesackte Luftansammlung in der Brusthöhle aus. Die Temperatur kehrt nach 3 Wochen zur Norm zurück aber erst nach 5 Monaten ist die Luftansammlung im Thoraxinnern vollständig verschwunden.

Dieser letzte Abschnitt der Erkrankung verdient unser besonderes Interesse. Es ist zweifellos, daß wir es hier mit einer geschwulstartigen

Herz- und Gefäßschatten und die Trachea sind stark nach rechts verdrängt. Die seitliche Aufnahme (Abb. 2) zeigt einen großen lufterfüllten Hohlraum, der unmittelbar hinter dem Brustbein sitzt und weit nach rückwärts reicht.

3 Wochen nach Beginn dieses 3. Krankheitsabschnittes war das Kind wieder fieberfrei, nahm wieder Nahrung zu sich, begann sich langsam zu erholen, aber die physikalischen Veränderungen an der linken Brustkorbhälfte blieben unverändert weiter bestehen. Durch fortlaufende Röntgenkontrolle konnte zunächst sogar eine Größenzunahme der Luftansammlung festgestellt werden. Die Röntgenbilder vom 29. V. (Abb. 3 u. 4) zeigen, daß unterhalb der alten, großen, gut abgekapselten Luftansammlung jetzt eine zweite große, aber weniger scharf begrenzte sichtbar ist, die weit nach hinten reicht und den Wirbelsäulenschatten im Seitenbilde (Abb. 4) aufhellt. Das linke Zwerchfell ist noch immer nicht sichtbar, der Pleuraschatten an der linken Brustkorbwand ist aber schmäler geworden.

Abb. 4. Größenzunahme der Luftansammlung. Seitliche Röntgenaufnahme am 29. V. 1931. Erklärung im Text.

Aber schon 1 Woche später zeigte es sich, daß die Luftansammlung im Brustraum in Rückbildung begriffen war. Sie war in kraniocaudaler Richtung kleiner, die Verdrängung des Herz- und Mediastinalschattens und der Luftröhre war merklich geringer und die vorher dicht verschatteten basalen Anteile des linken Lungenfeldes begannen wieder normales Aussehen anzunehmen, sie hellten sich auf. Weitere 3 Wochen später, im Röntgenbilde vom 24. VI. (Abb. 5), ist die Luftblase schon wesentlich kleiner, die linke Lunge ist entfaltet, Herz-Mediastinalschatten und Trachea sind nicht mehr nach rechts verdrängt, der Pleuraschatten ist schmäler. Auch der Standort der Luftblase erscheint verschoben, sie sitzt jetzt in Hilushöhe, erstreckt sich aber, wie eine seitliche Aufnahme lehrt, noch immer weit nach vorne in den Retrosternalbereich.

Mit der Rückbildung der Luftansammlung im Röntgenbilde hielt auch die Änderung im physikalischen Befunde Schritt. Es stellte sich wieder vesiculäres Atmen in der linken Lunge ein, der Tympanismus verschwand allmählich, die Vorwölbung der Brustwand wurde immer undeutlicher, das Allgemeinbefinden des Kindes hob sich zusehends, es nahm gut an Gewicht zu. Ende August, 4 Monate nach dem Beginn dieses 3. Krankheitsabschnittes, herrschten ganz normale Verhältnisse am Brustkorb. Die Luftansammlung war verschwunden. Der la-

Lungenfeldes. Das linke Zwerchfell ist nicht sichtbar. Von Mittelhöhe an ist ein etwa fingerbreiter, nach oben zu sich verschmälernder Pleuraschatten entlang der Brustwand bis in den Spitzenbereich verfolgbar. Der obere innere Anteil des linken Lungenfeldes ist von einer kleinhandtellergroßen Schattenaussparung eingenommen. Sie reicht über die Mittellinie bis zum rechten Rand des Wirbelsäulenschattens hinüber, ihre Wand ist glatt, sie ist fast in ganzer Ausdehnung von einem schmalen Saum umrandet, nur nach abwärts ist sie wenig scharf begrenzt, indem sich hier noch kleinere helle Flecken anschließen. Der

Abb. 2. Die Luftansammlung in seitlicher Röntgenaufnahme am 29. IV. 1931. Erklärung im Text.

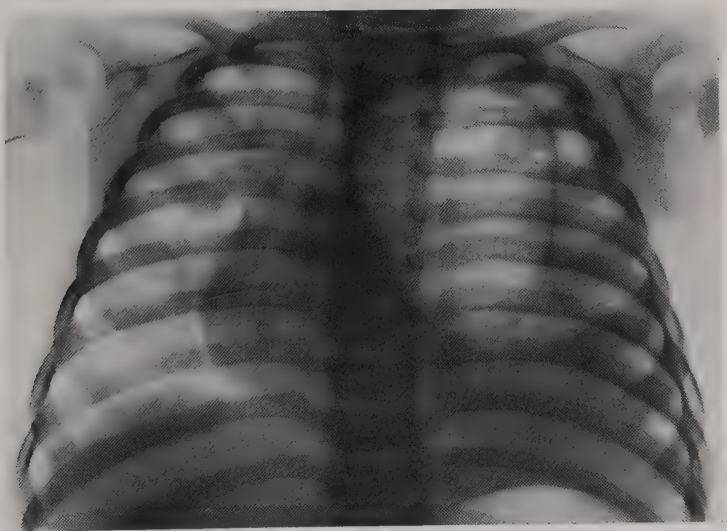


Abb. 3. Größenzunahme der Luftansammlung. Röntgenaufnahme am 29. V. 1931. Vorderansicht. Erklärung im Text.

das Kind wieder wohl und fieberfrei, blieb es aber nur 2 Tage. Dann stieg die Temperatur neuerlich bis 40° an, und unter schwersten Krankheitserscheinungen kam es zu einem eitrigen Erguß in der linken Pleurahöhle. Im Eiter wurden Pneumokokken nachgewiesen. Durch 7 Punktionen wurden im Verlaufe von 2 Wochen ungefähr 400 ccm Eiter abgezogen. In dieser Zeit wurde der Krankheitsverlauf durch das Hinzutreten eines Erysipels sehr ungünstig beeinflußt, das sich von der Gegend des Brustbeins aus über den ganzen Brustkorb ausbreitete. Es erlosch nach 8 Tagen, nach 2 intramuskulären Einspritzungen von je 5 ccm Normal-Rinderserum. Der Zustand des Kindes in diesen 3 Wochen war sehr ernst, es fieberte beständig um 39° und nahm infolge mangelhafter Nahrungszufuhr um $1^1/_2$ kg an Gewicht ab. Dann bestanden durch 3 Wochen noch subfebrile Temperaturen; das Kind erholte sich langsam, aber erst 2 Monate nach Beginn der Erkrankung (Mitte März) war es vollkommen entfiebert.

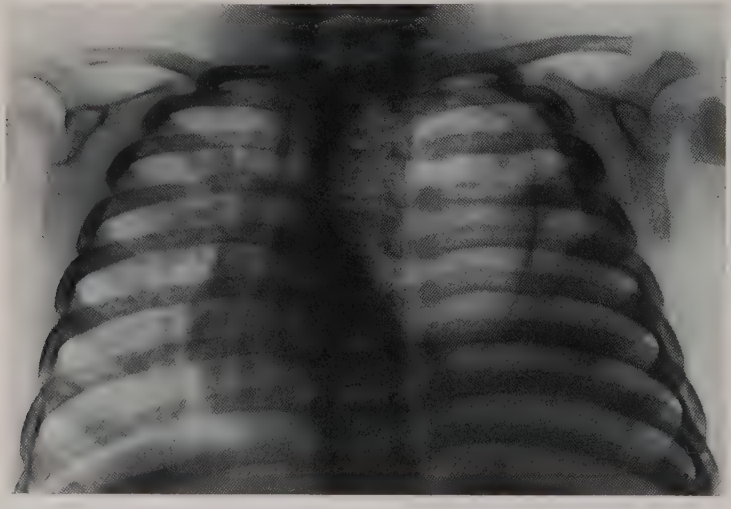


Abb. 1. Geschwulstförmige Luftansammlung im linken Brustraum bei einem 10 monatigen Säugling. Röntgenaufnahme am 29. IV. 1931. Vorderansicht. Erklärung im Text.

Eine Röntgendurchleuchtung am 25. III. (Assistent Dr. *Priesel*) ergab: Dichte homogene Verschattung der basalen und lateralen Anteile des linken Lungenfeldes; Zwerchfell links nicht sichtbar. Keine Verdrängung des Herzens und Mediastinums.

Da die dichte Verschattung im linken Unterfelde noch Eiteransammlung vermuten ließ, wurde neuerlich punktiert, aber erfolglos.

12 Tage später (am 6. IV.) trat unvermittelt wieder eine auffällige Verschlechterung im Befinden des Kindes ein. Es fieberte bis 38°, war sehr unruhig, hustete viel und in quälenden Anfällen, atmete beschleunigt und angestrengt, war sehr blaß, zeitweilig cyanotisch und nahm keine Nahrung. Dazu gesellte sich noch Heiserkeit, aber in den Lungen war kein Rasseln nachweisbar. Im weiteren Verlaufe wurde der Klopfschall vorne oben und über das Brustbein nach rechts hinüber abnorm laut und tympanitisch, das Atemgeräusch in diesem Bereich wurde immer leiser, verschwand schließlich ganz, und es bildete sich allmählich eine deutliche Vorwölbung der oberen Abschnitte der Brustwand links vorne aus.

Bei einer Röntgenuntersuchung am 29. IV. wurde nun folgender Befund erhoben (Abb. 1): Dichte homogene Verschattung der unteren Hälfte des linken

Luftansammlung, einer *Pneumatocele*, im Brustraum zu tun haben, einem Krankheitsbilde, dessen genaue Kenntnis wir insbesondere den anschaulichen Beschreibungen *Dukens* verdanken. Der klinische Befund auf der linken Brustseite (tympanischer Schall, aufgehobenes Vesiculäratmen, Vorwölbung) im Verein mit der mit im Röntgenbilde hervortretenden beträchtlichen Verlagerung des Herz- und Mediastinalschattens und der Luftröhre berechtigen weiterhin zu dem Schlusse, daß es sich um eine große und hochgespannte Luftgeschwulst handelt, und ihre größtenteils scharfe Umgrenzung im Röntgenbilde legt die Vermutung nahe, daß sie einen Hohlraum ausfüllt.

Soweit liegen die Verhältnisse in unserem Falle klar. Schwierig aber ist es, über den genauen Sitz der Luftansammlung und ihre Entstehung eine befriedigende Aufklärung zu geben.

Vor allem muß die Frage beantwortet werden, ob wir eine außerhalb der Lunge liegende, *extrapulmonale*, oder eine in der Lunge selbst gelegene, *intrapulmonale* Luftansammlung vor uns haben.

Was die ersteren anlangt, so könnte man auf Grund des Röntgenbildes zuallernächst versucht sein anzunehmen, daß eine große Luftansammlung im *mediastinalen Bindegewebe*, also eine *mediastinale Pneumatocele* vorliege. Gegen diese Annahme sprechen aber mehrere Umstände. Ein mediastinales Emphysem tritt nicht in Form eines großen, glattwandigen lufterfüllten Hohlraumes auf, sondern ist im Röntgenbilde durch eine wabige Aufhellung im oberen Teile des Mittelschattens gekennzeichnet; es ist auch nicht imstande, eine so weitgehende Verdrängung des Herz-Mediastinalschattens und der Luftröhre hervorzurufen; eine so beträchtliche und hochgespannte Luftansammlung im mediastinalen Bindegewebe wäre überdies kaum denkbar, ohne daß sie auch zu Hautemphysem in der Jugulargegend und am Halse führen würde; eine mediastinale Luftansammlung würde bei ihrem Verschwinden wohl kaum nach der Seite hin abrücken.

Weiter könnte man an das Vorhandensein einer *angeborenen Cyste* der *Trachea* oder eines *Bronchus* denken. Wenn eine solche nämlich mit dem Bronchiallumen in Verbindung tritt und einen Ventilverschluß hat, so kann sie zu mächtiger Größe anwachsen und sich aus dem hinteren Mediastinalraum gegen die vordere Brustwand vorschieben (*Gold*). Der ganze Verlauf der Erkrankung in unserem Falle spricht aber gegen diese Annahme.

Mit viel mehr Berechtigung könnte man die Luftgeschwulst als *abgesackten Pneumothorax* deuten. Pleuraverklebungen waren in unserem Falle sicherlich vorhanden. Durch die Hustenanfälle zu Beginn der letzten Krankheitsetappe konnte es zu Einrissen an der Lungenoberfläche und zum Eindringen von Luft zwischen Verklebungen des pulmonalen und mediastinalen Pleurablattes gekommen sein. Fortgesetztes Einpressen

von Luft und das Vorhandensein eines Ventilverschlusses konnten bewirken, daß die abgesackte Luft nach und nach eine hohe Spannung erreichte und die Pleurablätter in großer Ausdehnung voneinander löste. Der abgesackte Pneumothorax ist steril geblieben und hat sich, sobald er gegen neue Luftzufuhr abgeschlossen war, durch Resorption zurückgebildet. Dabei ist er gegen den Hilus zurückgewichen. Würden wir ferner noch annehmen, daß mehrere derartige, mehr oder weniger voneinander abgetrennte Luftansammlungen zwischen den Pleurablättern vorhanden waren, so könnte ihr hoher Druck ausgereicht haben, Herz und Mediastinum zu verdrängen. Auf diese Weise ließe sich auch das Größerwerden der Luftansammlung, die anfänglich sicher im Gebiete des Oberlappens saß, später sich auch auf den Bereich des Unterlappens erstreckte, sowie auch ihre allmähliche Rückbildung unschwer erklären.

Wir halten es aber für viel wahrscheinlicher, daß wir in unserem Falle eine Luftansammlung in der Lunge selbst vor uns haben, eine *pulmonale Pneumatocele*.

Die Entstehung einer solchen ist in mehrfacher Weise denkbar. Es könnte ihr eine *angeborene cystische Entartung der Lunge* zugrunde liegen. Derartige Lungenmißbildungen verursachen in der Regel schon bald nach der Geburt schwere Krankheitserscheinungen und führen bald zum Tode. Wir müssen sie nach dem ganzen Krankheitsverlauf in unserem Falle ausschließen. Auch *Bronchiektasien* und *interstitielles Emphysem* kommen nach den Röntgenbildern nicht in Betracht. Am leichtesten kann eine intrapulmonale Luftansammlung nach Zerfall krankhaft veränderter Lungenteile entstehen. *Tuberkulose* kommt in unserem Falle nach der ganzen Sachlage nicht in Frage; überdies hat das Kind nie auf Tuberkulin reagiert und ist auch anamnestisch nicht belastet. Höhlenbildung in der Lunge kann aber auch durch *Zerfall nichttuberkulöser Gewebsveränderungen* eintreten, besonders dann, wenn dichte *pneumonische Infiltrate* nach der Entfieberung längere Zeit bestehen bleiben (*Kleinschmidt*). Verursacht wird solcher Zerfall durch Eitererreger, die entweder von vornherein den Lungenprozeß veranlaßt haben oder nachträglich hinzugekommen sind. Auch Pneumokokken können es sein. Derartige Erweichungen entstehen meistens an mehreren Stellen und diese können miteinander in Zusammenhang stehen. Im Röntgenbild weisen die so entstandenen Hohlräume oft einen Flüssigkeitsspiegel auf. Der Eiter kann aufgesaugt werden oder er bricht in den Bronchialbaum, bei peripher gelegenen Hohlräumen allenfalls in den Pleuraraum durch.

Es steht nun gar nichts der Annahme entgegen, daß es auch bei unserem Kinde durch Einschmelzung eines bronchopneumonischen Restinfiltrates an einer oder an mehreren Stellen zur Absceßbildung

gekommen ist. Es ist gut denkbar, daß schon zur Zeit der ersten Röntgenuntersuchung eine oder mehrere Absceßhöhlen da waren, daß sie aber wegen der dichten homogenen Verschattung der ganzen unteren Hälfte des linken Lungenfeldes nicht erkannt werden konnten.

Zugunsten dieser Auffassung sprechen auch die klinischen Beobachtungen und die Röntgenbefunde. Wir haben gehört, daß das Kind im Erholungsstadium nach dem Pleuraempyem unter leichtem Temperaturanstieg heftig zu husten anfing, und daß sich im Anschluß an diese quälenden Hustenanfälle Anzeichen für eine Luftansammlung in der linken Brusthöhle bemerkbar gemacht haben. Es ist gut möglich, daß sich damals eine Absceßhöhle langsam in den Bronchialbaum entleert hat, wenn auch kein Eiter nach außen sichtbar geworden ist. Die Absceßhöhle braucht von Anfang an gar nicht groß gewesen zu sein. Durch die Kommunikation mit dem Bronchialbaum und das Vorhandensein eines Ventilverschlusses, der wohl das Einströmen von Luft bei der Inspiration, nicht aber das Ausströmen bei der Exspiration gestattete, ist sie nach und nach mächtig ausgeweitet worden, und so ist der große lufterfüllte Hohlraum entstanden, den das Röntgenbild so klar zeigt. Seine Wand ist glatt, und er ist größtenteils durch einen schmalen Saum umrandet und gut gegen die Umgebung abgegrenzt, wie das Absceßhöhlen entspricht.

Auf Grund der Röntgenbefunde dürfen wir aber damit rechnen, daß nicht nur *ein* Hohlraum, sondern mindestens ihrer zwei vorhanden gewesen sind. Der zuerst nachgewiesene hat zweifellos dem Oberlappen angehört, der später nach unten und hinten sichtbar gewordene dürfte seinen Sitz im Unterlappen gehabt haben, und möglicherweise sind beide miteinander in Verbindung gestanden. Wir haben auch gesehen, daß die im Oberlappen gelegene Luftansammlung bei ihrer Rückbildung den Standort gewechselt hat, sie ist von der Brustwand abgerückt und hat sich gegen den Hilus hin verschoben. Diese Änderung läßt sich ungezwungen mit der Rückkehr des überdehnten Lungengewebes in seine Ruhelage infolge Aufsaugens der abgesackten Luft erklären.

Im Hinblick auf alle diese Umstände halten wir uns für berechtigt, in unserem Falle den Sitz der geschwulstartigen Luftansammlung in die Lunge selbst zu verlegen und ihre Entstehung auf den Zerfall eines pneumonischen Restinfiltrates zurückzuführen, wenn auch die Möglichkeit, daß sie einem abgesackten Pneumothorax entspricht, nicht ganz geleugnet werden kann. Diese unsere Auffassung deckt sich mit der der Röntgenologen Assistent Dr. *Priesel* und Dozent Dr. *Fleischner*. Ersterem bin ich für die freundliche Unterstützung bei der Aufklärung dieses Falles zu großem Dank verpflichtet.

In der Literatur sind bisher nur wenige derartige Beobachtungen bekanntgeworden. Ich verweise auf 2 Fälle von *Duken*, eine mediastinale Pneumatocele nach Pneumonie bei einem 4monatigen und eine Hals-Lungen-Pneumatocele nach Lungenabsceß bei einem 9monatigen Säugling; ferner auf 2 Fälle von *Vollmer*, eine fast die ganze rechte Brustkorbhälfte einnehmende Pneumatocele nach Lobulärpneumonie bei einem 10monatigen Säugling und eine unspezifische Kaverne nach Einschmelzung eines postpneumonischen Restinfiltrates bei einem $5^1/_2$jährigen Kinde; weiterhin auf 1 Fall von *Kleinschmidt*, eine postpneumonische Pneumatocele des rechten Oberlappens bei einem 4jährigen Kinde und 1 Fall von *Burghard*, eine angeborene Ventil-Pneumocyste des linken Oberlappens bei einem 2monatigen Säugling. Die ersten 5 Fälle sind wie unserer in Heilung ausgegangen, der Fall *Burghard* ist zur Autopsie gekommen und als kongenitale Cystenbildung im linken Oberlappen mit sekundärer Blähung des linken Oberlappens und Verlagerung des Mediastinums klargestellt worden.

Unser Fall ist in vieler Hinsicht dem ersten von *Duken* mitgeteilten ähnlich; insbesondere das in der Arbeit *Dukens* wiedergegebene Röntgenbild gleicht verblüffend unserer Abb. 1. *Duken* hat diesen Fall zuerst als mediastinale Pneumatocele nach Pneumonie beschrieben, hat aber auf Grund des *Burghardschen* Falles später die Frage offen gelassen, ob die Pneumatocele in seinem Falle tatsächlich im Mediastinum gelegen war und nicht vielleicht der Lunge angehört hat. Soweit wir uns an der Hand unserer Beobachtung ein Urteil erlauben dürfen, möchten wir uns eher dahin aussprechen, daß das letztere zutrifft.

Zum Schlusse scheint es geboten, noch einige Worte über die *Behandlung* derartiger Fälle zu sagen.

In unserem Falle haben wir von einer eingreifenderen Behandlung abgesehen. Wir haben uns darauf beschränkt, das Kind ruhig zu halten, zu schonen, ausreichend zu ernähren, möglichst viel in frischer Luft zu halten und ihm die Qual des Hustens zu lindern. Als wir sahen, daß die Luftgeschwulst größer wurde und die Verdrängungserscheinungen zunahmen, machten wir uns wohl mit dem Gedanken vertraut, die hochgespannte Luft durch Punktion zu entfernen. Da aber bald darauf die Beschwerden abnahmen, standen wir von unserem Vorhaben ab.

Kleine Luftansammlungen, wie in dem einen Fall von *Vollmer* und dem Fall von *Kleinschmidt*, brauchen überhaupt keine auffälligen Erscheinungen zu machen, sie können längere Zeit getragen und erst zufällig entdeckt werden und heilen wahrscheinlich spontan aus. Bei größeren und hochgespannten Luftgeschwülsten, die Atmung und Herztätigkeit schwer beeinträchtigen, ist die Punktion als zweckmäßigste Behandlung wohl nicht zu umgehen. *Duken* hat sie bei dem 4monatigen

Säugling mit mediastinaler Pneumatocele ausgeführt und ist knapp neben dem Brustbein eingegangen. Der Druck in der Luftgeschwulst war so groß, daß der Kolben der Spritze mit großer Kraft herausgeschleudert wurde. *Vollmer* hat die große Luftansammlung bei dem 10monatigen Säugling in der Axillarlinie punktiert. Auch hier wurde der Kolben der Spritze herausgedrückt, und die Luft entwich mit pfeifendem Geräusch. In beiden Fällen besserten sich die Beschwerden sofort, obwohl bei der Punktion nicht die ganze Luft entfernt, sondern ein kleiner Rest zurückgelassen worden war, um eine zu plötzliche Druckentlastung zu vermeiden. Trotz dieser Vorsichtsmaßregel ist es im Falle *Vollmer* 2 Tage nachher zu interstitieller Transsudation gekommen, die sich klinisch in geringer Dämpfung und abgeschwächtem Atmen, röntgenologisch in diffuser Verschattung der betroffenen Lunge zu erkennen gab. Alle Folgeerscheinungen schwanden aber schon nach kurzer Zeit. Im Falle *Kleinschmidt* ist die Punktion mißlungen.

Unsere Beobachtung lehrt uns jedenfalls, daß man mit der Punktion nicht voreilig zu sein braucht, daß man sie solange als möglich hinausschieben soll, und daß selbst bei großen und hochgespannten Luftgeschwülsten Spontanheilung möglich ist.

Zusammenfassung.

Umschriebene, geschwulstartige Luftansammlungen im Brustraum können auf mehrfache Weise entstehen und entweder außerhalb der Lunge (extrapulmonale Pneumatocele) oder in dieser selbst (pulmonale Pneumatocele) ihren Sitz haben. Eine extrapulmonale Pneumatocele geht entweder aus einer angeborenen Cyste der groben Luftwege hervor oder sie entspricht einem abgesackten Pneumothorax, dessen spontane Entstehung durch die leichte Zerreißlichkeit des kindlichen Lungengewebes begünstigt wird. Auch die pulmonalen Pneumatocelen können durch angeborene cystische Entartung der Lungen bedingt sein. Meistens aber dürften sie Folgezustände entzündlicher Erkrankungen der Lungen sein und aus Hohlräumen beim Zerfall besonders dichter und langdauernder pneumonischer Infiltrate entstehen. Große und hochgespannte Pneumatocelen können sich nur dann ausbilden, wenn ein solcher Hohlraum in der Lunge dauernd mit dem Bronchiallumen in Verbindung steht und einen Ventilverschluß hat. Kleine Luftansammlungen bedürfen keiner Behandlung, sie verschwinden von selbst; große, hochgespannte, mit lebensbedrohlichen Erscheinungen müssen punktiert werden. Mit der Punktion soll man möglichst lange warten und sie mit größter Vorsicht ausführen, weil eine zu plötzliche Druckentlastung Schaden bringen kann.

Literaturverzeichnis.

Benjamin, K., Die Besonderheiten des kindlichen Spontanpneumothorax. Arch. Kinderheilk. **77**, 241 (1926). — *Burghard, E.*, Hochgradige Verlagerung des Mediastinums bei einem Säugling infolge kongenitaler Bronchiektasien im linken Oberlappen. Fortschr. Röntgenstr. **34**, 308 (1926). — *Duken, J.*, Mediastinale Pneumatocele nach Pneumonie bei einem Säugling. Z. Kinderheilk. **43**, 339 (1927) und Eine Hals- und Lungenpneumatocele auf der Grundlage eines Abscesses bei einem Säugling. Z. Kinderheilk. **43**, 346 (1927). — *Gold, E.*, Über Bronchialcysten und deren Entstehung. Beitr. path. Anat. **68**, 278 (1921). — *Hünermann, C.*, u. *H. Sievers*, Zur klinischen und röntgenologischen Diagnose angeborener cystischer Lungenmißbildungen im Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **50**, 451 (1931). — *Kleinschmidt, H.*, Zur Röntgendiagnostik der intra- und extrapulmonalen Höhlenbildungen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **46**, 205 (1930). — *Vollmer, H.*, Cystische Lungengebilde im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **46**, 810 (1928).

Wien, Zentral-Kinderheim.

(Aus der Universitätskinderklinik Jena. — Vorstand: Prof. Dr. *Ibrahim.*)

Über Sklerodermie, Osteopoikilie und Kalkgicht im Kindesalter.

Von
Privatdozent Dr. **Fritz von Bernuth.**

Mit 6 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 15. September 1932.*)

Im folgenden möchte ich über 2 Fälle von Sklerodermie im Kindesalter berichten, die wir in den letzten Jahren zu untersuchen Gelegenheit hatten. Beide Fälle sind durch Besonderheiten ausgezeichnet, die teils ungewöhnlich, teils überhaupt noch nie beschrieben sind. Bei dem einen Kinde bestand die Sklerodermie zudem schon im Säuglingsalter, was ebenfalls äußerst selten ist. Selbstverständlich ist hier nur von der echten Sklerodermie die Rede und nicht von jener Erkrankung, die früher auch als Sklerodermie der Säuglinge bezeichnet wurde, heute aber nach *Bernheim-Karrer* „subcutane Fettgewebsnekrose" genannt wird. Diese Erkrankung tritt bekanntlich bei Neugeborenen oder doch in den ersten 2—3 Wochen auf und verschwindet nach anfänglicher Ausbreitung meist restlos bis zum 3. bis 5. Monat. Man fühlt dabei knötchen- oder plattenförmige, derbe Infiltrate, die dicht unter der Haut gelegen und häufig symmetrisch angeordnet sind. Die histologischen Veränderungen liegen nicht in der Haut, sondern im subcutanen Fettgewebe. Man sollte deshalb für diese Erkrankung die Bezeichnung Sklerodermie ganz verschwinden lassen, zumal es, allerdings ganz selten, echte Sklerodermie bei Neugeborenen und Säuglingen gibt.

Lemez hat 1928 6 Fälle von echter Sklerodermie bei Säuglingen aus der bisherigen Literatur zusammengestellt. Von diesen Fällen gehört allerdings meiner Ansicht nach der — auch von *Lemez* als unsicher bezeichnete — Fall *Weidmann* nicht hierher (symmetrische und periartikuläre Hautveränderungen, histologisch ausschließlich subcutane Affektion). Von den übrigen Fällen starben zwei kurz nach der Geburt, und nur zwei konnten über längere Zeit beobachtet werden, nämlich der von *Kraus* (zuletzt 6 Jahre alt) und der von *Kneschke*, später von *Strunz* nachuntersuchte (zuletzt $6^1/_2$ Jahre alt). Bei diesen beiden Kindern waren die Hauterscheinungen, die bei oder kurz nach der Geburt

zuerst bemerkt worden waren, im Laufe der Jahre zwar etwas zurückgegangen, sie waren aber immer noch unverkennbar. Ein ganz eigentümliches Bild bietet das von *Kneschke* und *Strunz* beschriebene Kind. Es zeigt das Krankheitsbild der Progeria; die Sklerodermie wird von *Strunz* nur als Begleiterscheinung der schweren Allgemeinerkrankung aufgefaßt. Die Ursache der ganzen Erkrankung bei diesem Kinde wird in einer Hypophysenschädigung gesehen.

Ich kann nun über ein Kind berichten, das ebenfalls schon im Säuglingsalter an Sklerodermie erkrankte und das wir bisher durch die ersten 6 Lebensjahre beobachten konnten.

Ingeborg M., geb. 11. IV. 1926; erste Aufnahme in die Klinik im Alter von 7 Monaten am 22. XI. 1926. Eltern und $1^1/_2$jähriger Bruder gesund. Patient 2. Kind aus 2. Schwangerschaft. 14 Tage zu früh geboren. Geburt war leicht, ohne ärztliche Hilfe. Kind soll sehr klein und schwächlich gewesen sein, war nicht blau, hat gleich geschrien. Geburtsgewicht unbekannt. 14 Tage gestillt, dann Halbmilch, zuletzt 1000 g am Tage. Seit einiger Zeit — Mutter kann nicht genau angeben, seit wann — wird abnorme Stellung der Finger bemerkt. Deshalb zum Arzt, der das Kind einweist.

Das Kind war bei der Aufnahme schwächlich und untergewichtig. 5230 g, 62 cm lang. Innere Organe o. B. Keine nennenswerten Drüsenschwellungen. Leichte Rachitis. Latente Spasmophilie. Tuberkulinreaktionen negativ. WaR. negativ.

Haut: Die Haut an der Außenseite aller 4 Extremitäten, in geringerem Maße auch die Haut des Gesichtes, zeigt eine harte und starre Beschaffenheit. Sie fühlt sich zäh und derb an und ist nicht in Falten abhebbar. Die Farbe dieser Hautpartien ist leicht livide. Die Haut ist an diesen Stellen etwas kühler. Die Veränderung betrifft auch die Haut an Handtellern und Fußsohlen. Nur die Haut des Rumpfes scheint frei zu sein.

Die Beweglichkeit der Extremitäten ist aktiv und passiv infolge der Hautveränderungen eingeschränkt. An den 3. und 4. Fingern beider Hände Beugekontraktur.

Nervensystem: Rechtsseitige Facialisparese. Vielleicht auch Hypoglossusparese rechts, wenigstens scheint die Zunge zuweilen nach rechts abzuweichen. Sonst kein neurologischer Befund.

Wir glaubten zunächst, daß die Hauterscheinungen als subcutane Fettgewebsnekrose aufzufassen wären. Dafür sprach die ziemlich symmetrische Anordnung besonders an den Außenseiten der Extremitäten. Allerdings war die Ausdehnung der Hautverhärtungen größer, als man sie sonst bei dieser Erkrankung sieht. Im Zusammenhang mit der Hirnnervenlähmung nahmen wir trotz der anders lautenden Anamnese, die uns aber nicht zuverlässig zu sein schien, eine schwere Geburt an und erklärten uns, der üblichen Theorie folgend, die Hautveränderungen durch Druck entstanden. Wenn unsere Diagnose richtig war, mußten wir in der nächsten Zeit einen Rückgang der Hauterscheinungen, mindestens aber einen Stillstand erwarten.

Dies war nun aber nicht der Fall. Während die Spasmophilie und die Rachitis, auf die ich im folgenden nicht weiter einzugehen brauche,

rasch ausheilten, während das Kind auch im übrigen nach Überwindung einiger Infekte körperlich und geistig gut gedieh, konnte man im Verlauf von mehreren Monaten eine allmähliche, aber deutliche Zunahme der Hautverhärtung feststellen.

Besonders auffallend war dies im Gesicht. An Wangen, Kinn, Stirn, Lidern und vorderem Teil des behaarten Kopfes war die Haut ganz hart und unverschieblich geworden. Das Gesicht bekam dadurch einen maskenartigen, mimikarmen Ausdruck, der in merkwürdigem Gegensatz zu dem munteren, verständigen Blick stand. Der Mund war infolge der Hautverhärtung meist halb geöffnet und auffallend unbeweglich. Die rechtsseitige Facialisparese bestand noch, war aber bei der Starrheit des ganzen Gesichtes nicht mehr so deutlich. An den Beinen und Armen, besonders auch an den Händen und Füßen hatte die Härte der Haut ganz erheblich an Ausdehnung und Intensität zugenommen. Die Beine waren wie von einem Paraffinpanzer umgeben, wobei allerdings die medialen Partien, zumal in der Adduktorengegend, etwas weniger befallen waren. Fußrücken und Sohlen fühlten sich fast knochenhart an. Ganz auffallend hart war auch die Haut am Gesäß geworden. Auch am Rücken, am Mons pubis und im Schultergebiet zeigten sich beginnende Hautveränderungen.

Die Finger liefen auffallend spitz zu. An den Enden des 2. bis 5. Fingers beider Hände begann die Haut zu atrophieren und einen bläulichen Farbton anzunehmen. Die Haut war hier ganz glatt geworden, die Fältelung war aufgehoben.

Das Fortschreiten der Hauterscheinungen hatte durch keine Therapie aufgehalten werden können. Es war zuerst 3 Monate lang Thyreoidin (täglich 0,05—0,1), dann Fibrolysin (jeden 2. Tag 1 ccm intramuskulär) versucht worden. Auch eine Schmierkur mit grauer Salbe war angewendet worden.

Der Verlauf der Erkrankung, vor allem auch die beginnende Sklerodaktylie, ließ schon klinisch die Diagnose Sklerodermie als sehr wahrscheinlich erscheinen. Gesichert wurde diese Diagnose durch 2 Probeexzisionen.

Nach 5monatigem Klinikaufenthalt wurde Inge M. am 1. IV. 1927 im Alter von 1 Jahr nach Hause entlassen. Im Dezember 1930 haben wir sie ($4^1/_2$ Jahre alt) wieder zur klinischen Untersuchung aufnehmen und bis 13. III. 1932 in der Klinik beobachten können. Bei der Entlassung war sie 6 Jahre alt. Sie hat mit $1^3/_4$ Jahren laufen gelernt, kann aber wegen der Hautveränderungen nicht gerade gehen (s. Abb. 1).

Sie steht und geht mit leicht gekrümmten Knien und ausgesprochener Lordose. Der Gang ist steif, breitbeinig und wackelnd mit nach außen gedrehten Oberschenkeln. Auch die Arme werden in den Ellenbeugen stets in leichter Beugestellung gehalten. Die aktive und passive Beweglichkeit ist durch die Hautverhärtung in allen großen Gelenken, abgesehen vom Schultergelenk und von der Halswirbelsäule, mehr oder weniger beschränkt. Die Konturen von Ellenbeugen, Kniegelenken, Hand- und Fußgelenken sind verstrichen und verdickt. Die Finger stehen zum Teil in Beugekontraktur, mehrere Finger sind an den Gelenken spindelförmig aufgetrieben.

Fast die gesamte Hautoberfläche ist von der Sklerodermie ergriffen, noch etwas mehr als mit 1 Jahr. Nur Hals, Brust und oberer Teil des Rückens sind

verschont. Die stärkste Hautveränderung betrifft die Unterschenkel. Die Haut fühlt sich hier glatt und derb an, läßt sich auch nicht in den kleinsten Falten abheben. Sie sieht spiegelblank aus, Hautfältelung fast gar nicht vorhanden. Auch das Unterhautfettgewebe scheint beteiligt zu sein. Das ganze Gewebe fühlt sich prall an, ist kaum eindrückbar. Keine Ödeme.

Der Gesichtsausdruck ist wie früher steif und maskenartig, der Mund meist leicht geöffnet. Die rechtsseitige Facialisparese ist noch deutlich. Geistig ist das Kind wohl etwas beschränkt, aber nicht erheblich hinter seinen Altersgenossen zurück.

Abb. 1. Inge M., $4^1/_2$ Jahre alt.

Wir versuchten, durch häufige Schlammbäder und durch intensive Massage die Hautverhärtung zu beeinflussen. Da bei den gewöhnlichen Schlammbädern nach $^1/_2$ Jahr noch keine Änderung zu verzeichnen war, wurde ein Versuch mit Pistyanschlamm gemacht, weil in einem anderen Fall eine Kur in Pistyan anscheinend einen sehr guten Erfolg gehabt hatte (s. Fall 2). Wir hatten auch wirklich den Eindruck, daß die Haut an den Ober- und Unterarmen allmählich etwas weicher wurde. Vor allem schien dies unmittelbar nach den Bädern der Fall zu sein. Einen Dauererfolg haben wir bei der kleinen Inge aber nicht erzielt. Als während einer Diphtherieerkrankung des Kindes die Pistyanschlammbäder ausgesetzt werden mußten, wurde die Haut sehr schnell wieder härter, und hinterher brachten die neuerdings für lange Zeit aufgenommenen Bäder keine Besserung mehr.

Innerlich versuchten wir eine Zeitlang Padutin, das nach einigen Angaben durch die Beeinflussung der Hautgefäße eine günstige Wirkung auf die Sklerodermie ausüben sollte. Wir sahen auch von diesem Mittel keinen Erfolg.

Wir beobachteten also hier bei einem inzwischen 6 Jahre alt gewordenen Kinde im 1. Lebensjahr ein rasches Fortschreiten der sklerodermischen Hauterscheinungen. Später blieb der Prozeß ziemlich unverändert. Eine nennenswerte Besserung trat trotz der verschiedensten therapeutischen Versuche nicht ein. Ob die ersten Zeichen der Sklerodermie schon bei der Geburt bestanden haben, läßt sich nicht mehr feststellen. Von der Mutter waren nähere Angaben darüber nicht zu erhalten. Sicher ist, daß die Erscheinungen im Alter von 7 Monaten bereits eine solche Aus-

dehnung hatten, daß man schon ein längeres Bestehen annehmen mußte. Bei den anderen fünf aus der Literatur bekannten Fällen von Sklerodermie im Säuglingsalter bemerkte man die Hautverhärtung zum Teil sofort bei der Geburt (Fälle von *Cavanenghi*, *Löwenberg*, *Kraus*), zum Teil in den ersten Wochen danach (*Cockayne*, *Kneschke*).

Die Sklerodermie war aber nicht die einzige Erkrankung bei unserer kleinen Patientin. Vielmehr stellten wir bei ihrem 2. Klinikaufenthalt noch ein anderes Leiden fest, das das Knochensystem betraf. Wir entdeckten dies rein zufällig. Eine wegen der Fingerkontraktur vorgenommene Röntgenaufnahme der Hand lieferte ein so merkwürdiges Bild, daß wir uns veranlaßt sahen, auch von anderen Knochen Aufnahmen zu machen. Dabei ergab sich nun folgendes:

Abb. 2. Inge M. Linke Hand.

An fast allen Knochen mit Ausnahme des Schädels, der Wirbelsäule und der Rippen sieht man an den Epiphysen, besonders aber auch an den Hand- und Fußwurzelknochen eigentümliche Verdichtungen von teils rundlicher, teils ovaler Gestalt. Die Herde sind stecknadelkopfgroß und etwas größer. Die Diaphysen der langen Röhrenknochen sind frei, dagegen zeigen sich in einigen Metaphysen Verdichtungsherde und außerdem in den Phalangen von Fingern und Zehen (Abb. 2 u. 3).

Abb. 3. Inge M. Rechtes Knie.

Die Veränderungen an den Phalangen lassen sich schon auf einer im Alter von 7 Monaten angefertigten Röntgenaufnahme einer Hand erkennen. Die Epiphysenkerne waren damals bis auf einen, der eben angedeutet war, noch nicht verknöchert.

Derartige Veränderungen an den Knochen sind sonst noch nie bei diffuser Sklerodermie beschrieben worden. Wohl sind Knochenveränderungen bei Sklerodermie bekannt, aber es handelt sich dabei um Atrophie und um Veränderungen an der Tuberositas unguicularis der Finger- und Zehnendglieder, die angenagt und zerfressen aussehen. Dem entsprechen aber unsere Bilder, deren Deutung uns lange Zeit unklar blieb, nicht. Wir verdanken Herrn Geh. Rat Prof. Dr. *Schmorl*, Dresden, und Herrn Dr. *Hammer*, Nürnberg, den Hinweis, daß es sich bei unserem Kinde um eine *Osteopoikilie* handelt. Dies ist eine Knochenanomalie, nicht eine eigentliche Krankheit, die bisher nur selten beobachtet, aber gerade in letzter Zeit mehrmals eingehend beschrieben worden ist. Fast immer handelt es sich dabei um Zufallsbefunde gelegentlich von aus anderen Gründen vorgenommenen Röntgenaufnahmen. Klinisch machte die Knochenanomalie in den meisten Fällen keine Erscheinungen. *Schmorl* konnte kürzlich histologische Befunde über Osteopoikilieherde veröffentlichen. Danach sind die im Röntgenbild die Verschattung gebenden Knochenherde aus spongiösem Knochen aufgebaut. Die Knochenbalken sind im allgemeinen dicker als die sonst an dem betreffenden Standort vorhandenen Spongiosabalken und -platten, und sie liegen vor allem sehr dicht nebeneinander. Dadurch entsteht bei der Betrachtung der Eindruck eines kompakten Knochenherdes. Die Herde fügen sich in die normale Spongiosa ein, und an ihrer Oberfläche können sich ohne scharfe Grenze mehrere normale Knochenbalken ansetzen. Dadurch zeigen die Herde einen blättrigen, mitunter auch büschelförmigen Bau. Die Herde entstehen nach *Schmorls* Ansicht aus dem Knochenmark und nicht endochrondal.

Die bisher von dieser Knochenanomalie veröffentlichten Röntgenbilder zeigen im allgemeinen nicht so hochgradige Veränderungen, wie wir sie bei unserem Kinde sehen. Die Lokalisation stimmt aber mit allen bisherigen Angaben so sehr überein, daß wir auch ohne histologische Untersuchung, die sich nicht ausführen ließ, davon überzeugt sind, daß es sich um eine Osteopoikilie handelt. Sehr interessant ist nun, daß von *Buschke* und *Ollendorff* 1 Fall und von *Windholz* 3 Fälle von Osteopoikilie beobachtet wurden, bei denen gleichzeitig Hautveränderungen bestanden. Zum Vergleich sei erwähnt, daß nach den Angaben von *Windholz* bisher überhaupt nur 22 Fälle von Osteopoikilie veröffentlicht worden sind. Die Hautveränderungen waren in den Fällen von *Buschke* und *Ollendorff* und von *Windholz* die gleichen. Es handelt sich um mehr oder weniger zahlreiche linsen- bis erbsengroße, leicht erhabene, derbe

Efflorescenzen. *Buschke* und *Ollendorff* haben für das Hautleiden die Bezeichnung Dermatofibrosis lenticularis disseminata vorgeschlagen. *A.* und *L. Pokorny* halten zwar wegen der besonderen Eigentümlichkeiten eine Hervorhebung als eigene Krankheitsgruppe für angebracht, rechnen aber die Erkrankung nach dem klinischen und histologischen Befund zu den punktförmigen Sklerodermien. Wenn sie mit dieser Anschauung recht haben, dann wäre die Brücke zu dem Leiden unseres Kindes: diffuse Sklerodermie mit Osteopoikilie geschlagen. Bemerkenswert ist noch, daß bei mehreren Patienten mit Dermatofibrosis lenticularis disseminata *Keloidbildung* bestand. Auch bei unserer Patientin waren sowohl an den Stellen früherer Hautexzisionen, als auch an den Impfstellen starke Keloide entstanden.

Es wäre unbefriedigend, wenn man annehmen wollte, daß zwei so seltene Leiden wie die diffuse Sklerodermie und die Osteopoikilie unabhängig voneinander bestehen sollten. Vielmehr drängt sich der Gedanke auf, daß zwischen beiden Leiden ein Zusammenhang bestehen muß. Darauf will ich zum Schluß noch zu sprechen kommen und vorher noch kurz über ein anderes Kind mit Sklerodermie berichten.

Abb. 4. Hans Joachim R., 12 Jahre alt.

Hans Joachim R. kam zum ersten Male im Jahre 1927 im Alter von 9 Jahren in unsere Beobachtung. Damals bestand das typische Bild der generalisierten Sklerodermie (siehe Abb. 4). Die Krankheitssymptome hatten sich in den letzten 3 Jahren, anfangend mit Steifigkeit in den Beinen, ganz allmählich entwickelt. Die Haut war gespannt, sehr glatt und auffallend glänzend, nur schwer faltbar, ohne die Furchung und feine Riffelung der normalen Hautoberfläche. Sie fühlte sich kühl an. Der Junge sah sehr blaß aus, es bestand aber keine Anämie. Das Gesicht zeigte nur wenig Mimik und machte dadurch einen maskenartigen Eindruck. Infolge der Straffheit der Haut waren sämtliche Gelenke der Extremitäten in ihrer Beweglichkeit mehr oder weniger beschränkt, besonders stark an den Kleinfingergelenken und an den Handgelenken. Faustschluß war unmöglich. Die Finger waren auffallend schmal und spitz zulaufend, leicht cyanotisch. Die Haut an ihnen ließ sich nicht verschieben und war besonders kühl. Die Hände zeigten also das Bild der Sklerodaktylie.

Tuberkulinreaktionen und WaR. waren negativ.

Die histologische Untersuchung eines excidierten Hautstückes bestätigte die Diagnose *Sklerodermie.*

Im Jahre 1930 sahen wir den Patienten wieder. Der Zustand hatte sich inzwischen erheblich gebessert, zum Teil wohl unter dem Einfluß von Kuren in verschiedenen Bädern. Besonders günstig hatte nach Ansicht der Eltern und des behandelnden Arztes Pistyan gewirkt. Die Haut fühlte sich im allgemeinen normal an. Die Gesichtshaut war allerdings noch glatt und ohne Falten. Die

Abb. 5. Sklerodaktylie mit Kalkgicht.

Mimik war infolgedessen noch herabgesetzt, aber wesentlich besser als früher. Die Beweglichkeit der Gelenke mit Ausnahme der Hände war nicht mehr beeinträchtigt. Beim Gehen und Laufen bemerkte man keine Behinderung, im Gegensatz zu früher. Dagegen war die Sklerodaktylie ganz unverändert.

Als neue Erscheinung waren an den Händen einige Knötchen entstanden (s. Abb. 5). Die Knötchen waren reiskorn- bis erbsengroß, fühlten sich derb an, lagen in oder dicht unter der Haut und waren mit dieser schwach verschieblich, nicht schmerz- oder druckempfindlich. Röntgenologisch ergaben die Knötchen einen Schatten (s. Abb. 6). Die Gelenke waren unbeteiligt.

Auf Incision entleerte sich eine reichliche Menge einer weiß aussehenden körnigen Masse. Bei mikroskopischer Untersuchung des Ausstriches fand man lediglich amorphe Körnchen, keine Zellen. Chemisch bestand der Inhalt der Knötchen aus kohlensaurem und phosphorsaurem Kalk.

Diese Knötchen werden als „*Kalkgicht*" bezeichnet. Beziehungen zur echten Gicht bestehen natürlich nicht. Die Kalkgicht ist relativ selten, um so interessanter ist daher die Tatsache, daß die Kalkknötchen

Abb. 6. Hans Joachim R. Rechte Hand (Kalkgicht).

schon mehrmals in Kombination mit Sklerodermie und Sklerodaktylie beobachtet worden sind (*Guhrauer, Werther, Granzow-Irrgang*). Zuweilen bestanden die Knötchen dabei nur aus kohlensaurem, zuweilen nur aus phosphorsaurem Kalk, zuweilen aus beidem. Beschwerden entstehen durch die Kalktophi im allgemeinen nicht. Gelegentlich entleeren sie sich spontan nach außen, was auch bei unserem Jungen vorkam, der im übrigen auch keine Beschwerden davon hatte.

Auch noch in anderer Form kommen Kalkablagerungen im Gewebe vor, und zwar in Gestalt von ausgedehnten plattenförmigen Gebilden,

die große Teile des Unterhautfettgewebes, der Muskelinterstitien und der Sehnen einnehmen können. Man bezeichnet diese Erkrankung als Calcinosis universalis. Sie ist prognostisch wesentlich ungünstiger und macht auch erheblich mehr Beschwerden als die Kalkgicht. Bemerkenswerterweise kommt auch die Calcinosis universalis zuweilen mit Sklerodermie zusammen vor (*Dietschy*, *Oehme*). Sie scheint übrigens häufiger bei jugendlichen Personen und Kindern zu sein (der Fall von *Dietschy* betraf z. B. ein 12jähriges Mädchen), während die Kalkgicht erst im späteren Alter aufzutreten pflegt. Unser Junge scheint in dieser Hinsicht eine Ausnahme zu bilden.

Suchen wir nun nach einem *einheitlichen ätiologischen Prinzip für Sklerodermie, Osteopoikilie, Kalkgicht und Calcinosis universalis*, so stoßen wir auf große Schwierigkeiten. Es sind zwar schon viele Theorien für jede einzelne dieser Erkrankungen aufgestellt, aber eine befriedigende und sicher bewiesene Erklärung ist bisher in keiner Weise gefunden worden. Mit Recht hat man bei allen diesen Erkrankungen an eine Störung des Kalkstoffwechsels gedacht, sie hat sich aber bisher nie nachweisen lassen. Der Kalk- und Phosphorwert im Nüchternblut ist bei fast allen Untersuchungen völlig normal gefunden worden, auch bei unseren beiden Kindern.

	Ca mg%	P mg%	Harnsäure mg%
Inge M., 4 Jahre	9,9	4,75	2,97
Hans Joachim R., 12 Jahre	10,8	4,40	—

Auch genaue Bilanzuntersuchungen des Kalkstoffwechsels, die freilich bisher nur in geringer Zahl gemacht worden sind, haben keinen Anhaltspunkt für eine Störung ergeben (*Umber*, *Friedländer*). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, worauf *Friedländer* hinweist, daß sich solche genauen Stoffwechselanalysen schon für normale Personen ziemlich selten finden. Dadurch wird die Beurteilung natürlich sehr erschwert, trotzdem kann man insbesondere aus den Untersuchungen von *Friedländer*, der bei einem 11jährigen Mädchen mit ausgedehnter Calcinosis universalis nicht nur den Kalk-, sondern auch den übrigen Mineralstoffwechsel bestimmt hat, schließen, daß eine Störung des Kalk- oder Mineralstoffwechsels nicht vorliegt. In dem Fall von *Friedländer* fiel auch die Calciumbelastungsprobe nach *Hetenyi* normal aus, da schon 1 Stunde nach intravenöser Injektion von 5 ccm 10proz. $CaCl_2$-Lösung der normale Kalkgehalt im Serum wieder erreicht war. Andere Ergebnisse erzielten allerdings *Rothmann* und *Weiß* mit dieser Methode bei 3 Sklerodermiefällen. Hierbei war 3 Stunden nach Injektion von 10 ccm 10prozentiger $CaCl_2$-Lösung der Kalkspiegel im Serum noch deutlich erhöht. Ob dadurch aber wirklich eine Störung des Kalkstoffwechsels bewiesen ist, wie *Rothmann* und *Weiß* meinen, bleibe dahingestellt. Der Nüchtern-

wert des Blutkalkes war auch in ihren Fällen normal. Wir haben wegen der Unsicherheit in der Deutung der Befunde und weil für das junge Kindesalter keine Normalzahlen für die Calciumbelastungsprobe vorliegen, auf die Ausführung dieser Untersuchung und der Kalkstoffwechselbestimmung bei Inge M. verzichtet, zumal die notwendigen häufigen Blutentnahmen bei dem Kinde auf große technische Schwierigkeiten stießen. Bei Hans Joachim R. konnten wir die Untersuchungen leider nicht vornehmen, da er zu kurz in der Klinik blieb. Aber auch ohne diese eigenen Untersuchungen möchten wir uns der Ansicht der meisten Autoren (*Thannhauser*, *Grafe*) anschließen, daß eine Kalkstoffwechselstörung nicht vorliegt, zumindest nicht primär für die Entstehung der genannten Krankheiten anzuschuldigen ist.

Unter diesen Umständen muß man an eine primäre Veränderung der Gewebe denken, in denen sich die verschiedenen Prozesse abspielen. *Versé* schon hat diese Erklärung für die Calcinosis universalis und die Kalkgicht mit herangezogen. Nach ihm geht dem Verkalkungsprozeß stets eine Gewebsschädigung voraus. *Versé* ist es auch gewesen, der als erster besonders nachdrücklich darauf hingewiesen hat, daß die Kalkablagerungen nicht nur bei der Kalkgicht, sondern auch bei der Calcinosis universalis ausschließlich im Bindegewebe vorkommen. Die Muskulatur ist frei und zeigt höchstens sekundäre Veränderungen. *Versé* nimmt daher eine besondere Disposition des Bindegewebes an, vielleicht im Sinne einer Systemerkrankung.

Nun ist es außerordentlich interessant, daß ganz unabhängig davon *Buschke* und *Ollendorff* das gleiche von der Osteopoikilie und der Dermatofibrosis lenticularis annehmen. Sie weisen darauf hin, daß auch diese beiden Erkrankungen sich ausschließlich im mesenchymalen Gewebe abspielen, und daß es sich bei beiden Prozessen um im Grunde gleiche histologische Veränderungen handelt. Die beiden Erkrankungen beruhen ihrer Ansicht nach auf einer gemeinsamen Konstitutionsanomalie. Diese Annahme wird gestützt durch gelegentliche Beobachtungen von familiären Fällen. *A.* und *L. Pokorny* beschrieben familiäres Vorkommen der Dermatofibrosis, *Voorhoeve* sah das gleiche bei Osteopoikilie. *Windholz* schließlich konnte in einer Familie bei Vater und Tochter das gleichzeitige Vorkommen von Osteopoikilie und Dermatofibrosis feststellen. Aus diesen Beobachtungen kann man schließen, daß für die Entstehung von Osteopoikilie und Dermatofibrosis Veränderungen der Erbmasse eine Rolle spielen. Leider waren wir nicht in der Lage, Familienangehörige unserer an Osteopoikilie leidenden Patientin zu untersuchen.

Sicheres wird man über die Ätiologie der genannten Erkrankungen vorläufig noch nicht aussagen können. Es bleibt auch fraglich, ob sie auf eine einheitliche Ursache zurückzuführen sind. Immerhin ist zu be-

achten, daß einerseits Sklerodermie und Calcinosis universalis bzw. Kalkgicht verhältnismäßig oft zusammen auftreten und daß andererseits unter den wenigen bisher bekannt gewordenen Fällen von Osteopoikilie vier beobachtet wurden, bei denen gleichzeitig Hautveränderungen bestanden, die als Dermatofibrosis lenticularis bezeichnet werden und histologisch große Ähnlichkeit mit der punktförmigen Sklerodermie aufweisen. Wir unsererseits sahen ein Kind mit Osteopoikilie und echter diffuser Sklerodermie. Alle diese Prozesse sind in Geweben lokalisiert, die vom mittleren Keimblatt abstammen. Sollte man da nicht doch annehmen, daß hier die gemeinsame Ursache zu finden ist, und zwar im Sinne einer *Systemerkrankung des Mesenchyms*? Durch die degenerativen Veränderungen kommt es in der Haut zur Sklerodermie oder Dermatofibrosis lenticularis disseminata, im Bindegewebe zu Kalkablagerungen in Form von Kalkgicht oder Calcinosis universalis, im Knochen zur Osteopoikilie. In der Haut und im Knochen scheint es sogar zu wesensgleichen Vorgängen zu kommen, denn die histologischen Bilder der Haut- und Knochenveränderungen stimmen in mancher Hinsicht überein. Bei der Osteopoikilie sind die spongiösen Knochenbälkchen verbreitert und liegen sehr dicht aneinander. Bei der Sklerodermie sehen wir die gleichen Veränderungen an den elastischen Fasern.

Ob nun die degenerativen Erscheinungen am Mesenchym primär sind, oder ob sie ihrerseits durch andere, etwa endokrine Einflüsse bedingt sind, bleibe dahingestellt. Es gibt kaum eine Drüse innerer Sekretion, die nicht schon für die Ätiologie der Sklerodermie und der anderen Erkrankungen verantwortlich gemacht worden wäre. Sichere Anhaltspunkte dafür haben sich aber, abgesehen von Einzelfällen, nicht finden lassen. Eher noch könnte man an vegetative Einflüsse denken. Es sei an die mit der Sklerodaktylie einhergehenden Raynaud-Erscheinungen erinnert. In der Tat hat *Hoffmann* bei *allen* daraufhin untersuchten Sklerodermiefällen (13 diffuse, 7 circumscripte) das sympathische Nervensystem untererregbar, das parasympathische übererregbar gefunden. Ein Zusammenhang zwischen Sklerodermie und vegetativem Nervensystem ist daher wahrscheinlich. Für die anderen Erkrankungen liegen ähnliche Untersuchungen nicht vor. Man könnte sich vorstellen, daß unter dem Einfluß der vegetativen Störungen die Gewebe geschädigt werden und daß dadurch der Boden für die verschiedenen Erkrankungen bereitet wird.

Schließlich sei noch auf die Facialisparese bei der zuerst beschriebenen Patientin Inge M. hingewiesen. Zentralnervöse Störungen sind des öfteren bei der Sklerodermie beschrieben und auch ursächlich für ihre Entstehung angeschuldigt worden. Die einzelnen Befunde sind aber nicht einheitlich, so daß es sich nicht verlohnt, darauf näher ein-

zugehen. Wenn man jedoch, wie oben angedeutet, an eine Störung der vegetativen Zentren im Gehirn glaubt, so stößt auch die Deutung anderer neurologischer Symptome auf keine allzu großen Schwierigkeiten.

Zusammenfassung.

1. Beobachtung eines 6jährigen Mädchens mit diffuser Sklerodermie und Osteopoikilie. Die Sklerodermie wurde schon im Säuglingsalter festgestellt. Die Hauterscheinungen haben sich im Laufe der Jahre nicht gebessert. Das Knochenleiden macht bei dem Mädchen keine Krankheitserscheinungen oder Beschwerden.

2. Beobachtung eines 9jährigen Jungen mit diffuser Sklerodermie. 3 Jahre später sind die sklerodermatischen Veränderungen weitgehend zurückgegangen, wahrscheinlich unter dem Einfluß von mehreren Schlammbadekuren in Pistyan. Nur die Sklerodaktylie ist noch sehr deutlich. Außerdem sind inzwischen Knötchen an den Händen aufgetreten, die aus kohlen- und phosphorsaurem Kalk bestehen: Kalkgicht.

3. Kalkgicht (bzw. Calcinosis universalis) ist schon des öfteren mit Sklerodermie zusammen beobachtet worden. Gleichzeitiges Vorkommen von Sklerodermie und Osteopoikilie wird hier zum ersten Male beschrieben. Dagegen ist bei der Osteopoikilie ein anderes Hautleiden bekannt, die Dermatofibrosis lenticularis disseminata, die im histologischen Bilde Ähnlichkeit mit der Sklerodermie hat.

4. Eine Kalkstoffwechselstörung liegt bei den beschriebenen Leiden nicht vor.

5. Als gemeinsame Ätiologie für Sklerodermie, Osteopoikilie und Kalkgicht ist vielleicht eine primäre angeborene oder durch endokrine bzw. vegetative Einflüsse bedingte sekundäre Veränderung des gesamten Bindegewebsapparates anzunehmen, im Sinne einer Systemerkrankung.

Literaturverzeichnis.

[1] *Bernheim-Karrer*, Schweiz. med. Wschr. **1922**, Nr 1. — [2] *Buschke* u. *Ollendorff*, Dermat. Wschr. **86**, H. 8 (1928). — [3] *Cavanenghi*, zit. nach *Lemez*. — [4] *Cockayne*, ref. Zbl. Kinderheilk. **9**, 237 (1920). — [5] *Dietschy*, Z. klin. Med. **64**, 377 (1907). — [6] *Friedländer*, Dtsch. Arch. klin. Med. **166**, 107 (1930). — [7] *Grafe*, Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung. Berlin: Julius Springer 1931. — [8] *Granzow-Irrgang*, Zbl. Hautkrkh. **29**, 608 (1929). — [9] *Guhrauer*, Zbl. Hautkrkh. **13**, 238 (1924). — [10] *Hetenyi*, Z. exper. Med. **43**, 131 (1924). — [11] *Hoffmann*, Klin. Wschr. **1925**, 978. — [12] *Kneschke*, Arch. f. Dermat. **146**, 105 (1923). — [13] *Kraus*, Med. Klin. **1925**, 921. — [14] *Lemez*, Z. Kinderheilk. **46**, 323 (1928). —

[15] *Loewenberg*, Dermat. Wschr. **79**, 893 (1924). — [16] *Oehme*, Dtsch. Arch. klin. Med. **106**, 256 (1912). — [17] *Pokorny, A.* u. *L.*, Dermat. Wschr. **88**, H. 5 (1929). — [18] *Rothmann* u. *Weiss*, Klin. Wschr. **1931**, 1585. — [19] *Schmorl*, Fortschr. Röntgenstr. **44**, 1 (1931). — [20] *Strunz*, Z. Kinderheilk. **47**, 401 (1929). — [21] *Thannhauser*, Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929. — [22] *Umber*, Berl. klin. Wschr. **1921**, 909. — [23] *Versé*, Beitr. path. Anat. **53**, 212 (1912). — [24] *Voorhoeve*, Acta radiol. (Stockh.) **5**, 373 (1926); zit. nach *Windholz*. — [25] *Weidmann*, ref. Zbl. Kinderheilk. **9**, 303 (1920). — [26] *Werther*, Zbl. Hautkrkh. **29**, 152 (1929). — [27] *Windholz*, Fortschr. Röntgenstr. **45**, 566 (1932).

Bethel bei Bielefeld.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Jena. — Vorstand: Prof. Dr. *J. Ibrahim.*)

Zur Symptomatologie und Diagnostik der Zwerchfellhernien im Säuglings- und Kindesalter.

Von

Dr. **Hermann Lauenstein.**

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 15. September 1932.*)

Zwerchfellhernien im Kindesalter sind verhältnismäßig seltene Erkrankungen. Dementsprechend finden sie in den Lehrbüchern der Kinderheilkunde und auch in der neuen Auflage des Pfaundler-Schlossmannschen Handbuches der Kinderheilkunde kaum Berücksichtigung. Eine ausgezeichnete zusammenfassende Darstellung über Zwerchfellhernien ist in den letzten Jahren in englischer Sprache von *Greenwald* und *Steiner* erschienen, während sich sonst aus deutschen Kinderkliniken in den letzten Jahren nur vereinzelte kasuistische Mitteilungen, so von *Tuscherer*, *Schönfeld*, *Bonzianigo*, *Ankerhold* und *Hellner*, *Schönbauer* und *Warkany* und *Unselm* finden.

Wir hatten in der letzten Zeit 3 Kinder mit Zwerchfellhernien in unserer Beobachtung. Bei der Seltenheit der Erkrankung und der geringen Beachtung, die die Zwerchfellhernien im Kindesalter bisher gefunden haben, glauben wir uns berechtigt, unsere Fälle mitteilen zu sollen. Sie verdienen vielleicht auch insofern eine besondere Bedeutung, als es sich jeweils um ein ganz verschiedenes Krankheitsbild handelte, das jedoch in seiner Art für Zwerchfellhernien durchaus charakteristisch ist. Da sie oft unentdeckt bleiben und doch bei richtiger Erkenntnis ein charakteristisches Symptomenbild liefern, möchten wir an Hand unserer Fälle auf ihre Bedeutung hinweisen.

Man unterscheidet gewöhnlich traumatische und nichttraumatische Zwerchfellhernien. Die letzteren können angeboren sein oder sich auf Grund noch zu schildernder anatomischer Vorbedingungen allmählich entwickeln. Fälle von traumatischen Zwerchfellhernien im Kindesalter sind mir bei der Durchsicht der Literatur nicht begegnet. Bei den nichttraumatischen Zwerchfellhernien macht man einen Unterschied zwischen falschen und wahren Hernien (Herniae verae und Herniae spuriae), d. h. danach, ob die Zwerchfellhernien einen Bruchsack haben oder nicht.

Der Bruchsack wird vom Peritoneum gebildet. Die Prozentzahl der Herniae spuriae ist weit höher als die der Herniae verae, wobei gleich hinzugefügt werden mag, daß die meisten Zwerchfellhernien angeboren sind. Diese Tatsache hat aus der Entwicklungsgeschichte ihren leicht erklärbaren Grund.

Ursprünglich besteht eine gemeinsame Pleura- und Peritonealhöhle. Erst durch das Auswachsen des Septum transversum zum Zwerchfell findet eine Teilung in zwei selbständige Räume statt. Diese stehen zunächst noch durch 2 Ductus pleuroperitoneales in Verbindung. Bleibt der Verschluß der Ductus durch eine mangelnde Entwicklung der Membranae pleuroparietales, der Strebepfeiler des Zwerchfelles, aus, so bleibt eine Lücke im Zwerchfell, durch die, ohne daß ein Bauchfellüberzug vorhanden wäre, der Austritt der Baucheingeweide stattfinden kann. Die Herniae verae entwickeln sich hingegen erst nach Schluß dieser Zwerchfellücken und müssen sich erst ihren Weg durch das Zwerchfell bahnen. Diese Lücken sind sehr eng, und so erklärt sich, daß die falschen Hernien weit häufiger als die wahren Hernien sind. Für die Entstehung der wahren Hernien gibt es einige vorgebildete Stellen im Zwerchfell, durch die sie ihren Weg zum Thorax nehmen. Es sind die physiologisch engen Lücken, die zwischen der Pars sternalis und Pars costalis einerseits (Foramen Morgagni), und der Pars costalis und Pars vertebralis andererseits (Foramen Bochdaleckii) liegen. Diese sind nur von Pleura und Peritoneum überzogen und bilden somit einen Locus minoris resistentiae. Eine weitere relativ häufige Durchtrittsstelle von Hernien durch das Zwerchfell ist der Hiatus oesophageus, auf deren besondere Häufigkeit bei Erwachsenen vor kurzem von *Bergmann* und bei Kindern von *Unselm* aufmerksam gemacht worden ist. Überhaupt können die Hernien entlang allen Gebilden, die vom Thorax zum Abdomen oder umgekehrt verlaufen, durchtreten, also neben der Aorta, den Nervi sympathici und der Vena cava inferior. Doch spielen diese letzteren praktisch im Verhältnis zu den anderen Durchtrittsstellen keine Rolle, und solche Fälle sind nur ganz vereinzelt mitgeteilt worden. Das Verhältnis der Herniae spuriae zu den Herniae verae ist nach den großen statistischen Zusammenstellungen von *Eppinger* etwa 1 : 6. In ganz überwiegender Mehrzahl finden sich die Zwerchfellhernien linksseitig. Auf 131 linksseitige Hernien entfielen nach *Eppinger* nur 22 rechtsseitige. Dagegen ist die relative Zahl von wahren Hernien rechts größer als links, etwa 1 : 2. Die Gesamtzahl der wahren rechtsseitigen Hernien steht aber hinter der absoluten Zahl der wahren linksseitigen Hernien doch noch zurück. Daß die angeborenen wie erworbenen Zwerchfellhernien sich vorwiegend linksseitig finden, hat einen leicht erklärbaren Grund darin, daß die Leber den Durchtrittsstellen der falschen wie wahren Hernien rechtsseitig schützend vorgelagert ist.

Von den Organen, die am häufigsten in den Thorax durchwandern, steht das Netz an erster Stelle. Es folgen der Häufigkeit nach Magen, Colon, Dünndarm, Milz, Leber, Pankreas und Nieren (*Breitner, Kaufmann*). Das Netz ist direkt als Leitband für die Zwerchfellhernien angesprochen worden. *Wieting* glaubt, daß die einfachste mechanische Erklärung für den Eingeweidevorfall darin liegt, daß zunächst das Netz als das beweglichste Baucheingeweide der ansaugenden Wirkung des negativen Thoraxdruckes folgt und die anderen Baucheingeweide nach sich zieht. Und zwar drehen sich dabei Magen und Dünndarm immer um ihre Achse im umgekehrten Sinne des Uhrzeigers bis zu einem Winkel von 180°. Auf diese Weise verläuft die große Kurvatur des Magens (wie auch auf unserer Abb. 2) immer rechts im Thorax, die Dünndarmschlingen sind nach oben hin so umgeschlagen, daß nur die unteren Abschnitte im Brustkorb liegen, während die oberen Dünndarmanteile im Abdomen zurückbleiben. Diese Erfahrung konnten wir an Hand unserer eigenen Fälle ebenfalls bestätigen.

Die angeborenen Zwerchfellhernien sind Hemmungsmißbildungen, die durch die mangelnde Entwicklung der Membranae pleuroparietales bedingt sind. Daß es sich dabei um tiefergehende Störungen als nur um einen mangelnden Verschluß der Ductus pleuroperitoneales handelt, erhellt ohne weiteres daraus, daß Zwerchfellhernien sehr häufig mit Mißbildungen anderer Organe kombiniert sind. Nach *Eppinger* sind Polydaktylie, Syndaktylie, vierlappige Lungen, Lungenatelektase, Hufeisenniere und Kryptorchismus besonders häufig. Auch wir fanden bei dem einen unserer Kinder, das leider bei der Operation ad exitum kam, mannigfache Mißbildungen, eine Verengerung des linken Ureters an der Einmündungsstelle in die Blase, einen Leistenhoden rechts und ein Mesenterium ileocolicum commune. Bei einem anderen Kinde unserer Beobachtung besteht, wie aus der Abb. 3 ersichtlich, eine ausgesprochene Mikrocephalie. Die Trichterbrust entwickelte sich erst unter unseren Augen. Es könnte der Gedanke auftauchen, daß die Trichterbrust lediglich die Folge der gestörten Beziehungen zwischen thorakalem Druck, der Entwicklung der Brust und der Zwerchfellhernie wäre. Es gibt aber auch noch eine andere, mindestens ebenso einleuchtende, in der Pädiatrie aber noch wenig bekannte Erklärung für die Entstehung der Trichterbrust. Nach den Untersuchungen von *Teutleben* wäre es denkbar, daß die Ligamenta suspensoria diaphragmaticis, die das Centrum tendineum des Zwerchfelles an der Halswirbelsäule fixieren und mit den vorderen Bündeln des Zwerchfelles zum unteren Anteil des Sternums verlaufen und mit diesem eine feste Verbindung bilden, im Verhältnis zum Tiefendurchmesser des Brustkorbes zu kurz sind. Infolgedessen entsteht beim Wachsen des Thorax ein immer größeres Mißverhältnis zwischen Brustkorbdurchmesser und der Größe dieser binde-

gewebigen Verbindung, so daß, wenn diese Bänder fest genug sind, es infolge der zu straffen Anspannung des Sternums zu einer Trichterbrust kommen muß. Wenn man will, kann man diese unharmonische Entwicklung zwischen Bandapparat und dem Skelet natürlich auch als Hemmungsmißbildung ansehen und zu den übrigen bei Zwerchfellhernien vorkommenden Mißbildungen in Parallele setzen. Die mit den Zwerchfellhernien parallel gehenden Mißbildungen sind gar nicht so selten und können vielleicht ein wichtiges Hilfsmoment bei der Diagnosenstellung bilden. Es sei daher auf ihre besondere Wichtigkeit aufmerksam gemacht.

Die Diagnose von Zwerchfellhernien im Säuglings- und Kindesalter ist in den meisten Fällen außerordentlich schwierig. Die Symptomatologie kann eine sehr verschiedene sein und hängt von dem Alter der Kinder einerseits und dem Eintreten von Komplikationen andererseits ab. *Greenwald* und *Steiner*, die alle ihnen zugänglichen Fälle aus den Jahren 1912—1929 zusammengestellt haben, geben eine sehr übersichtliche Einteilung nach den Hauptsymptomen, die sich in den verschiedenen Altersstufen finden. Sie unterscheiden nach kardialen, respiratorischen und gastro-intestinalen Erscheinungen. Bei den Neugeborenen stehen meist die kardialen und respiratorischen Erscheinungen im Vordergrunde, während sich bei Kindern über das Neugeborenenalter hinaus sehr häufig Beschwerden von seiten des Magendarmdanales bemerkbar machen. Jedoch können Symptome auch vollkommen fehlen, die Zwerchfellhernien können oft jahrelang unentdeckt bleiben, bis entweder erst das Eintreten von Komplikationen sie aufdeckt, oder sie bei einer Untersuchung aus ganz anderen Gründen rein zufällig entdeckt werden.

Bei Neugeborenen verläuft das Krankheitsbild in den meisten Fällen ganz akut und stürmisch. Wir verfügen über keine persönlichen Erfahrungen. Aber nach den in der Literatur vorliegenden Schilderungen stehen Cyanose und Atemnot im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die Kinder sind infolge der Atemnot meist außerordentlich unruhig, die Atmung ist äußerst angestrengt und beschleunigt, die Kinder sollen infolge der Atemnot oft eigentümlich ängstlich wimmern und schreien und gehen meist schon in den ersten Stunden nach der Geburt an der schweren Atemnot zugrunde. Bisher sind nur sehr wenig Fälle klinisch richtig erkannt worden. Nach *Greenwald* und *Steiner* etwa 6; röntgenologisch wurde die Diagnose etwas häufiger gestellt, aber auch diese Fälle sind zu zählen. Das liegt aber vor allem wohl in dem Mangel der technischen Untersuchungsmöglichkeit begründet. Bei den klinisch erkannten Fällen von Zwerchfellhernien waren es allerdings sehr auffällige Symptome, die die Diagnose ermöglichten, z. B. das Wechseln der Cyanose mit der Lage des Kindes, die sofort schwand, wenn man das Kind in aufrechte

Stellung brachte, und die Feststellung von Darmgeräuschen über dem Thorax. Aber auch in anderen Fällen, wo diese groben Symptome fehlten, konnte von einigen Beobachtern die richtige Diagnose gestellt werden. Ihnen war vor allem die ängstliche Unruhe der Kinder aufgefallen, die zu den anderen mit Cyanose von Neugeborenen einhergehenden Erkrankungen nicht recht paßte: Hirnblutung, Lungenatelektase, Asphyxie und kongenitales Vitium cordis. Kinder mit angeborenem Herzfehler sind sogar meist auffallend still. Das ängstliche Wimmern und Schreien, das sich wohl einerseits aus der Atemnot und andererseits aus der Verdrängung des Mediastinums erklärt, soll einen ganz eigentümlichen, schwer zu beschreibenden, aber sehr eindringlichen Klangcharakter haben, so daß sich schon daraus die Diagnose stellen lassen soll, wie etwa das Ziehen beim Laryngospasmus die Diagnose einer Spasmophilie ermöglicht, ohne daß man das Kind vorher angesehen hat. Man kann dieser ängstlichen Unruhe der Neugeborenen also sicher einen gewissen klinischen Wert nicht absprechen. Von *Greenwald* und *Steiner* wurde noch ein weiteres Merkmal als äußerst wichtig für die Diagnose der Zwerchfellhernien hervorgehoben, und zwar die Feststellung einer Dextrokardie. Sie findet sich natürlich nur bei linksseitigen Zwerchfellhernien, um die es sich ja allerdings meist handelt. Findet man keinen anderen Grund für die Dextrokardie, so sollte man nach der Meinung dieser Autoren gerade auch immer an Zwerchfellhernien denken. *Dextrokardie*, *Cyanose* und das *ängstliche Wimmern* stellen nach *Greenwald* und *Steiner* die *klinischen Kardinalsymptome* bei Zwerchfellhernien Neugeborener dar. Symptome brauchen jedoch nicht immer aufzutreten. Die Schwere der Cyanose hängt von vielerlei Umständen ab. Erstens von der Größe der Hernie, zweitens der Schnelligkeit ihrer Entwicklung und drittens der Anpassungsfähigkeit des Organismus. Oft treten die Symptome erst im späteren Kindesalter oder bei Erwachsenen auf, obwohl die *meisten Hernien*, wie früher ausgeführt, *falsche* und daher *angeborene* sein müssen. Wenn sich aber Erscheinungen bei Neugeborenen bemerkbar machen, so findet sich fast in allen Fällen als regelmäßigstes Symptom die Cyanose. Man sollte vielleicht daher doch häufiger als bisher auch die Zwerchfellhernien bei der Cyanose Neugeborener mit in den Bereich der differentialdiagnostischen Erwägungen ziehen.

Selbstverständlich nimmt die röntgenologische Untersuchung die erste Stelle bei der Diagnosenstellung von Zwerchfellhernien ein. Die Bilder können sehr verschiedenartig sein, je nachdem es sich um linksseitige oder rechtsseitige Hernien handelt. Maßgeblich für den röntgenologischen Befund ist natürlich auch der Bruchinhalt, d. h., ob es sich um kompakte Organe, wie Leber und Milz, oder Hohlorgane, also Darmschlingen handelt. Auf die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten wird nachher noch zurückzukommen sein. Bei unkomplizierten

Fällen ist die röntgenologische Diagnose jedoch verhältnismäßig einfach. Die Dextrokardie ist das auffälligste Symptom und kann so verblüffend und hochgradig sein, daß sich die Diagnose bei allen in Frage kommenden Fällen immer wieder aufdrängen wird, wenn man je einmal ein solches Bild zu Gesicht bekommen hat.

Die Mortalität der Neugeborenen mit Zwerchfellhernien ist sehr hoch. Von den von *Greenwald* und *Steiner* zusammengestellten Fällen starben 30 Kinder innerhalb der ersten 24 Stunden, 13 waren totgeboren, und 6 starben innerhalb der ersten 18 Tage. Nach der Statistik von *Eppinger* ist die Mortalität sogar noch höher. Nach seiner Zusammenstellung starben 150 Kinder sofort nach der Geburt, während nur 24 Kinder eine längere Lebensdauer hatten.

Anders verhalten sich jedoch die *Krankheitserscheinungen bei älteren Kindern*. Auch hier können Symptome völlig fehlen, und die Entdeckung kann rein zufällig sein, wie wir es auch bei einem unserer gleich zu schildernden Kranken sahen. In vielen Fällen bestehen jedoch sehr unbestimmte Beschwerden, die sich meist auf den Magendarmkanal beziehen. Im Gegensatz zu den Neugeborenen gestaltet sich das Krankheitsbild bei älteren Kindern auch außerordentlich langwierig, wenn nicht irgendeine Komplikation, insbesondere ein Ileus, das Bild schlagartig ändert.

Viele Kinder klagen über Appetitlosigkeit, sie erbrechen sehr häufig nach der Nahrungsaufnahme, sie haben nach dem Essen oft ein lästiges Druck- und Völlegefühl in der Brust. Sie können manchmal feste Speisen besser vertragen als flüssige oder breiige Nahrung (Dysphagia paradoxa). Sie geben an, daß sie nach dem Genuß kalter oder warmer Speisen im Brustkorb ein Kälte- oder Wärmegefühl haben. In vielen Fällen haben die Kinder unter einer hartnäckigen Obstipation zu leiden. Die Kinder bleiben sehr häufig in ihrer körperlichen Entwicklung hinter gleichaltrigen zurück. Bei dem einen unserer Kinder gaben die Eltern außerdem noch an, daß das Kind gar nicht aufstoßen könne und daß es deshalb unter dem lästigen Völlegefühl nach manchen Mahlzeiten ganz besonders zu leiden habe. Nur zuweilen klagen ältere Kinder auch einmal über Kurzatmigkeit und Reizhusten, besonders nach starken körperlichen Anstrengungen. In der Regel treten jedoch diese Klagen vor den Magendarmbeschwerden ganz zurück.

Wir möchten zur Erläuterung unserer Ausführungen zunächst die Krankengeschichte eines Jungen wiedergeben, bei dem man auch niemals an das Vorliegen einer Zwerchfellhernie gedacht hätte und der wegen seiner Einzigartigkeit in einem Fortbildungskursus für Ärzte in Jena im Februar dieses Jahres von Prof. *Duken* vorgestellt wurde.

Der 12jährige Herbert St. wurde am 14. I. 1932 mit folgender Vorgeschichte in unserer Klinik aufgenommen. Er hat als kleines Kind einmal eine Lungen-

entzündung gehabt und ist sonst nie krank gewesen. Er war immer ein kräftiger Junge und hat niemals irgendwelche Beschwerden gehabt. Vor 1 Woche war er beim Raufen auf die linke Seite geworfen worden, aber gar nicht sehr heftig. Trotzdem konnte er kaum aufstehen, er hatte sofort eine ziemliche Atemnot und schleppte sich nur mühsam nach Hause. In den nächsten Tagen gesellte sich ein lästiges Aufstoßen hinzu, das dem Jungen erhebliche Schmerzen machte. Der Junge kam dann in ein Krankenhaus. Dort glaubte man nach dem klinischen und röntgenologischen Befund, einen Seropneumothorax vor sich zu haben. Der Junge wurde punktiert. Es entleerte sich eine blutige Flüssigkeit. Da zunächst keine Besserung in dem Befinden des Kindes eintrat, wurde er uns eingewiesen. Der perkutorische Befund ergab bei der Aufnahme am 14. I. 1932 eine absolute Dämpfung über den linken unteren Thoraxpartien mit abgeschwächtem Atemgeräusch. Weiter nach der Achsel zu fand sich hingegen ein fast hypersonorer Klopfschall, das Atemgeräusch war aber an diesen Stellen gleichfalls abgeschwächt. Beim Schütteln des Jungen fand sich eine Succussio Hippocratis, die so deutlich war, daß man sie schon ohne Anlegen des Ohres in der näheren Umgebung hören konnte. Danach schien auch uns die Diagnose eines Hämatopneumothoraxes sicher. Der erste Eindruck der Röntgenuntersuchung schien sie auch vollauf zu bestätigen. Es fand sich ein 3 Querfinger breiter Exsudatspiegel oberhalb des linken Zwerchfelles und darüber ein sicherer Pneumothorax. Die Lunge war sehr stark kollabiert. Nun wurde die linke Lunge nach Möglichkeit nach dem Ausgangspunkt dieses Hämatothoraxes abgesucht, dessen Entstehen ja durch den verhältnismäßig belanglosen Sturz nicht recht zu erklären war. Wir haben es uns zur Pflicht gemacht, in allen Fällen von Exsudatbildungen und bei einem Pneumothorax nach ihrem Ausgangspunkt zu suchen, da man häufig Veränderungen an der Lunge selbst, Absceß, Fremdkörper oder dergleichen übersehen kann. Als wir nun den Jungen nach rechts seitlich sich beugen ließen, sahen wir zu unserer Überraschung einen nicht im Zusammenhang bleibenden Exsudatspiegel, sondern er wurde treppenförmig in der Mitte unterbrochen, die linke äußere Exsudathälfte stand gut $1^1/_2$ Querfinger höher als die innere, und erst nach einiger Zeit nivellierte sich dieser Spiegel aus. Dieses Experiment ließ sich auch in entgegengesetzter Richtung durchführen. Beugte man den Jungen nach links außen, so stand zunächst der Exsudatspiegel median höher als der laterale äußere, und erst allmählich trat ein Ausgleich in der Höhe des Spiegels ein. Es mußte also angenommen werden, daß eine durchgehende Scheidewand von der vorderen zur hinteren Brustwand bestände und ein Wehr darstellte, das allerdings nicht ganz dicht sein konnte, da sich der Exsudatspiegel nach einiger Zeit regelmäßig

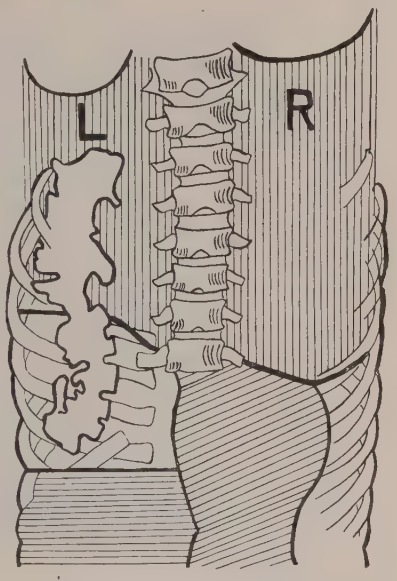


Abb. 1. Schematische Darstellung. Pat. steht auf dem Kopf, Pneumothorax links, Herz nach rechts verdrängt, das Exsudat ist zur linken Lungenspitze gewandert. Der Dickdarm nachträglich mit Kontrastbrei gefüllt.

wieder ausglich. Um bessere Klarheit zu gewinnen und der Übersicht wegen wurde der Junge vor dem Röntgenschirm auf den Kopf gestellt, um das Exsudat ganz aus dem Felde zu schaffen (Abb. 1). Die ganze Flüssigkeit wanderte jetzt in die Spitze nach unten, und es ragte nunmehr die Scheidewand vom Zwerchfell frei in den Thorax hinein. Es ließ sich ohne weiteres erkennen, daß es sich um Darmschlingen, also eine Zwerchfellhernie handeln mußte. Wir haben dann noch einen Kontrasteinlauf gemacht, wodurch die Verhältnisse noch besser zur Darstellung kamen. Aber damit war der Fall noch nicht geklärt, man mußte sich die Frage vorlegen, wie dieser Pneumothorax und das Exsudat nach diesem geringfügigen Trauma entstanden sein konnte. Der Sturz war so belanglos, daß man ihn für die Entstehung einer Zwerchfellhernie nicht anschuldigen kann. Wir möchten glauben, daß schon seit langem eine Zwerchfellhernie bestanden hat, und daß eine Darmschlinge mit der Pleura verwachsen war. Es ist ja bekannt, daß seröse Häute verschiedener Organe sehr zu Verklebungen neigen, wenn sie miteinander in Kontakt kommen. Durch den Sturz auf die Seite könnte diese Verklebung sehr wohl eingerissen sein und auf diese Weise durch den Pleura- und Lungeneinriß sich der Hämatopneumothorax entwickelt haben.

Im weiteren Verlauf der Beobachtung schwand das Exsudat sehr schnell, die Lunge legte sich mehr und mehr wieder an, der Junge wurde noch mehrfach durchleuchtet, jetzt fand sich aber überraschenderweise bald der Magen, bald der Darm im Thorax. Das Bild wechselte nach der Ausdehnung der vorgefallenen Darmteile noch sehr mannigfach. Die Bilder können leider nicht alle wiedergegeben werden. Trotzdem hatte der Junge aber niemals die mindesten Beschwerden. Die Bruchpforte muß bei diesen wechselnden Bildern sehr groß sein, und diese war vielleicht zufällig anfangs durch ein Darmkonvolut völlig ausgefüllt, über dem sich der Exsudatspiegel nach rechts oder links ergoß. Sonst hätte man wohl kaum eine Erklärung für die treppenförmige Schichtung des Exsudates und dafür, daß sich ein doch nicht geringes Exsudat im Thorax ohne weiteres gehalten hätte und nicht in das Abdomen abgesackt wäre.

Wir haben den Eltern geraten, besonders wegen der Gefahr, daß sich nach diesem Exsudat Verwachsungen zwischen Bruchpforte und Baucheingeweiden bilden könnten, den Jungen operieren zu lassen. Die Eltern konnten sich aber nicht dazu entschließen, da der Junge auch in letzter Zeit nach dem Sturz keinerlei Beschwerden hatte.

Bei dem zweiten Kind, das wir erstmalig im Alter von 8 Wochen in unserer Klinik sahen, handelt es sich um eine *Hernia hiatus oesophagei*.

Das Kind wurde im Alter von 8 Wochen im Jahre 1928 in unserer Klinik aufgenommen, da es zu Hause mit dem Gewicht nicht recht vorankam. Der Aufnahmebefund ergab damals außer einer mäßigen Dystrophie nichts Besonderes. 10 Tage nach der Aufnahme hustete das Kind, Temperaturen bestanden nicht, aber über dem rechten unteren Lungenlappen fand sich eine deutliche Schallverkürzung mit abgeschwächtem Atemgeräusch. In den nächsten Tagen wechselte der Befund dauernd. Der Klopfschall hatte bald einen tympanitischen Beiklang, bald fand sich wieder eine deutliche Dämpfung. Das Atemgeräusch blieb immer mehr oder weniger abgeschwächt. Der klinische Befund war so wechselnd, daß man sich zunächst gar kein rechtes Bild machen konnte. Auch die erste Durchleuchtung erbrachte noch keinen sicheren Aufschluß, man sah nur einen Exsudatspiegel im rechten Unterfeld mit einer darüberstehenden Luftblase. Man dachte zunächst an einen Seropneumothorax. Diese Vermutung verlor aber an Wahrscheinlichkeit, als man bei den weiteren Durchleuchtungen sah, daß die Luftblase nach oben und lateral durch eine feine Haarlinie begrenzt war. Es konnte sich

also sicher nicht um einen gewöhnlichen Pneumothorax handeln. Die Klärung dieses ungewöhnlichen Befundes fand sich aber erst, als man entdeckte, daß die Magenblase im linken Oberbauch fehlte und nun der Verdacht auftauchte, daß es sich vielleicht um eine Magenhernie handeln könnte. Es wurden nunmehr eine Magensondierung und eine Kontrastbreimahlzeit vorgenommen.

Die Sonde gelangte nun nicht nach links unter das Zwerchfell, sondern verlief zunächst gerade abwärts, um dann nach rechts in die Verschattung im rechten Unterfeld einzumünden. Auch der Röntgenbrei nahm den gleichen Weg. Der Oesophagus stand median, die Kardia war etwas nach rechts verzogen, die Pars pylorica stand unterhalb des Zwerchfells an normaler Stelle. Die Aufnahme, die in Seitenlage gemacht ist, illustriert die Verhältnisse sehr schön, so daß sich

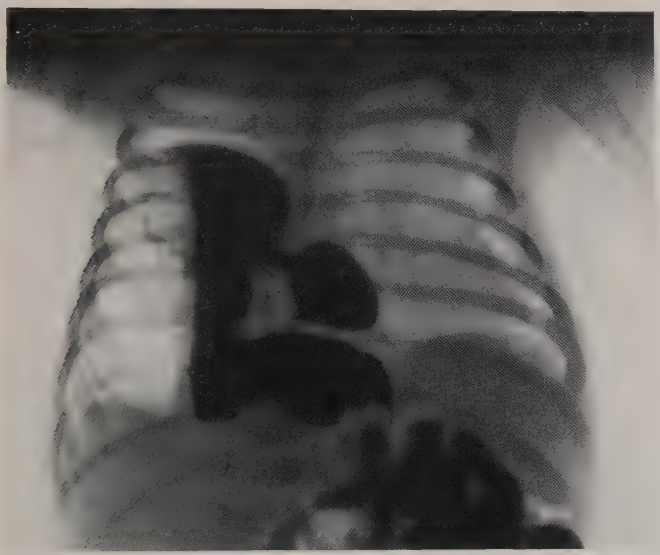


Abb. 2. Aufnahme in l. Seitenlage. Fast der ganze Magen im r. Thoraxraum. Magen um seine Achse bis 180 ° gedreht. Die große Curvatur verläuft an der r. Thoraxwand. Der Kontrastbrei sickert in dünnem Strahl l. neben der Wirbelsäule durch den Hiatus isophagus.

eine genaue Beschreibung erübrigt. Die große Kurvatur verläuft neben der rechten Thoraxwand (Abb. 2), so daß sich der Magen um seine Achse bis 180° gedreht haben muß, worauf schon oben hingewiesen wurde. Durch diese Abknickung erklären sich auch ohne weiteres die Beschwerden des Kindes, das Nichtaufstoßenkönnen usw. Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, wenn man glaubt, daß es sich in diesem Fall speziell um eine Hernia des Hiatus oesophagues gehandelt hat. Dafür spricht vor allem die Durchtrittsstelle des Breies dicht links neben der Wirbelsäule, also genau der Durchtrittsstelle des Oesophagus durch das Zwerchfell entsprechend. Wir haben das Kind vor kurzem nachuntersuchen können. Es ist in seiner körperlichen Entwicklung außerordentlich zurückgeblieben, und zwar so ungewöhnlich, daß es ohne weiteres auffällig wird. Das Gewicht des Kindes betrug jetzt bei einem Alter des Kindes von $3^1/_2$ Jahren nur 11400 g (Abb. 3). Gerade das sinnfällige mangelnde Gedeihen bei Kindern mit Zwerchfellhernien wird als besonders charakteristisch von den verschiedensten Autoren hervor-

gehoben. Besondere Beschwerden hatte das Kind nie außer den ganz unbestimmten Magen-Darm-Beschwerden, also Appetitlosigkeit, Nichtaufstoßenkönnen usw., wie sie oben als charakteristisch für Zwerchfellhernien geschildert wurden. Im April 1929 soll das Kind eine schwere Bronchopneumonie durchgemacht haben, eine bei Zwerchfellhernien nicht so seltene Komplikation, die neben der Strangulation die häufigste Todesursache bei Zwerchfellhernien ist. Wie nebenstehende Abb. 3 zeigt, besteht jetzt bei dem Kinde eine schwere Trichterbrust; das Kind ist ausgesprochen mikrocephal, sonst fanden sich keine äußerlich sichtbaren Mißbildungen. Leider war nur eine poliklinische Untersuchung möglich. Es ergab sich dieses Mal klinisch ein tympanitischer Klopfschall fast über der ganzen rechten Thoraxseite mit nahezu völlig aufgehobenem Atemgeräusch. Dieses Mal ließen sich über der rechten Thoraxseite auch deutliche Darmgeräusche hören. Es wurde nochmals eine Röntgenaufnahme nach einer Kontrastbreimahlzeit angefertigt, die aber keine wesentlichen Änderungen gegenüber früher ergab. Wegen des unsicheren Erfolges und der Schwere des Eingriffes haben wir den Eltern nicht zu einer Operation raten können.

Abb. 3.

Auch das dritte Kind, über das wir noch berichten möchten, war in seiner körperlichen Entwicklung außerordentlich zurückgeblieben. Es handelte sich um einen 9 Monate alten Säugling, der nur ein Gewicht von 4600 g hatte. Es war aber nicht die Dystrophie, die die Eltern veranlaßte, das Kind in die Klinik zu bringen, sondern höchst alarmierende Symptome, die die Klinikaufnahme erforderlich machten. Seit 8 Tagen sollten bei dem Kinde eine völlige Stuhlverhaltung und dauerndes Erbrechen bestehen. Diese Angaben ließen natürlich einen kompletten Ileus vermuten. Das Kind war bei der Aufnahme hochgradig dyspnoisch, es bestand ein starkes Nasenflügelatmen, die Atmung war ächzend wie bei einer Pneumonie, so daß nach dem ersten Eindruck eigentlich daran zunächst gedacht wurde. Für eine Erkrankung der Atmungsorgane schien auch der klinische Befund zu sprechen: abgeschwächtes Atemgeräusch und deutliche Schallverkürzung links subaxillar. Es wurde die Möglichkeit eines pleuritischen Exsudates erwogen. Diese Vermutungsdiagnose war allerdings wegen der anamnestischen Angaben der Eltern nicht ganz befriedigend, wenn man auch nicht geneigt war, diesen Angaben unbedingt Glauben zu schenken.

Um so überraschender war der Befund bei der Durchleuchtung, die sofort angeschlossen wurde. Das Herz war maximal nach rechts verdrängt, von der Mitte des linken Mediastinums steil schräg nach aufwärts zog ein schmaler, band-

förmiger Schatten, das Feld unterhalb dieses Schattenbandes bis zum Zwerchfell zeigte eine etwas maschige Struktur. Eine sichere Deutung bei der Durchleuchtung war nicht möglich. Die Röntgenaufnahme ließ dann aber sofort erkennen, daß es sich um oberhalb des linken Zwerchfells gelegene Darmschlingen handelte. Damit war die Diagnose gesichert und sowohl die abdominellen wie die thorakalen Erscheinungen einheitlich geklärt.

Abb. 4 zeigt den Befund, wie er sich bei der Durchleuchtung darstellte. Eine rectale Kontrastfüllung wurde gleichfalls angeschlossen. Das Bild ist so instruktiv,

Abb. 4. Aufnahme: Seitenverkehrt. Der l. Thoraxraum ist von grobmaschigen Schlingen durchzogen. Eine Colonschlinge, mit Kontrastbrei gefüllt, liegt oberhalb des l. Zwerchfelles. Das Herz ist ganz nach rechts verdrängt.

daß nähere Angaben nicht nötig erscheinen. Eine Colonschlinge liegt oberhalb des linken Zwerchfells, der linke Thoraxraum ist von grobmaschigen Schlingen durchzogen. Das Herz ist ganz nach rechts verdrängt. Das Kind wurde mit der Diagnose einer linksseitigen incarcerierten Zwerchfellhernie in die Chirurgische Klinik verlegt und sofort operiert. Bei der Operation fanden sich große Teile des Dünndarms im Thorax, die ohne Schwierigkeiten in die Bauchhöhle zurückgezogen werden konnten. Die Bruchpforte wurde vernäht. Trotz größter Vorsicht bei der Reposition der Darmschlingen in die Bauchhöhle kam das Kind noch während der Operation ad exitum.

Faßt man die Zwerchfellhernien nach klinischen Gesichtspunkten nochmals zusammen, so können, wie gesagt, Symptome bei Neugeborenen wie bei größeren Kindern völlig fehlen. Die Kinder sind völlig beschwerdefrei, und die Hernien werden zuweilen nur rein zufällig entdeckt. Als besondere charakteristische klinische Merkmale für Zwerchfellhernien Neugeborener können eine *schwere Cyanose*, eine *Dextrokardie* und die *ängstliche Unruhe* der Kinder gelten. Rein klinisch bleibt die Diagnose immer sehr schwer zu stellen, wenn nicht sehr auffällige Symptome, z. B. das Auftreten von Darmgeräuschen über dem Thorax, die Diagnose ohne weiteres ermöglichen. Als besonders wichtig muß bei linksseitigen Zwerchfellhernien auf die Bedeutung einer *Dextrokardie* aufmerksam gemacht werden. Vielleicht gelingt die Diagnose klinisch doch öfter, wenn man die oben geschilderten Symptome auch unter dem Gesichtswinkel einer Zwerchfellhernie berücksichtigt.

Wichtig ist natürlich auch der perkutorische und auskultatorische Befund über den Lungen. Hört man Darmgeräusche, ist die Diagnose ohne weiteres klar. In anderen Fällen wird vielleicht ein *sehr stark wechselnder* physikalischer Befund, der sich aus dem verschiedenen Füllungszustand der Brucheingeweide erklärt, an Zwerchfellhernien denken lassen können. Andererseits können physikalische Befunde auch völlig fehlen, wenn die Hernien klein sind oder nicht an der Peripherie des Brustkorbes liegen. Das Zusammentreffen von abdominellen Erscheinungen mit einem physikalischen Lungenbefund wie bei unserem letzten Kind kann ebenfalls als charakteristisch hingestellt werden. Ganz besondere Beachtung verdienen aber bei chronischen Magen-Darm-Beschwerden der Kinder nachweisbare Mißbildungen der Haut, des Skeletes oder der übrigen Organe und ein ungewöhnlich starkes Zurückbleiben der körperlichen Entwicklung, die besonders hohe Grade annehmen kann, wie man sie sonst nur bei schweren chronischen Erkrankungen findet.

Röntgenologisch wird die Diagnose natürlich sehr viel leichter gestellt werden können. In unkomplizierten Fällen wird sie kaum Schwierigkeiten machen. Als besonders charakteristisch wurde schon auf die Dextrokardie bei linksseitigen Zwerchfellhernien hingewiesen, die verblüffende Ausmaße erreichen kann. In vielen Fällen freilich wird die Deutung des röntgenologischen Befundes auch auf große Schwierigkeiten stoßen. Zunächst steht man dem Röntgenbild vielleicht ganz ratlos gegenüber und denkt speziell an Erkrankungen, die mit der Lunge, Pleura, Thoraxwand oder dem Mediastinum zusammenhängen. Von *Unselm* wurde bei Oesophagushernien besonders auf die differentialdiagnostische Bedeutung von Senkungsabscessen, Cysten, Oesophagusdivertikeln, einer partiellen Relaxatio diaphragmaticis und partiellen Zwerchfelldivertikeln aufmerksam gemacht und die Möglichkeit ihrer Abgrenzung angegeben.

Bei dem geschilderten perkutorischen und auskultatorischen Befund (Schallverkürzung oder tympanitischer Klopfschall mit abgeschwächtem Atemgeräusch) wird man in erster Linie immer an einen Pneumothorax oder ein Exsudat denken. Solche verständlichen Irrtümer und Fehldiagnosen sind mehrfach in der Literatur mitgeteilt (*Bokay*, *Reiss*). Ein von *Reiss* mitgeteilter Fall wurde 19mal punktiert, bis schließlich in der Klinik die Diagnose einer Zwerchfellhernie gestellt wurde. *Bokay* machte bei einem Kinde auf Grund des klinischen Befundes eine Probepunktion und aspirierte dabei eine milchige Flüssigkeit, die zunächst als Chylus angesehen wurde, dann sich aber als Milch herausstellte. Es war also sicher der Magen punktiert worden. Natürlich ist in solchen Fällen eine Probepunktion nicht ungefährlich. Mehrfach erfolgte schon im Anschluß daran der Exitus.

Neben dem perforierten Empyem und abgekapselten Pneumothorax als den differentialdiagnostisch wichtigsten Erkrankungen müssen noch sehr viele andere Erkrankungen berücksichtigt werden. Es ist unmöglich, die Fülle dieser Möglichkeiten zu erschöpfen. Erinnert sei aber an die Cystenlungen (*Duken*), die große Ähnlichkeit wegen ihrer grobmaschigen Struktur mit Darmschlingen haben können. Überhaupt müssen Cysten jeglicher Art (Echinokokken, Dermoide, intrapulmonale und intrapleurale Cysten) ausgeschlossen werden. Ganz besondere differentialdiagnostische Schwierigkeiten können auch Tumoren machen, von welchen Thoraxorganen sie auch immer ausgehen mögen. Wir selbst möchten noch aus persönlichen Erfahrungen darauf hinweisen, daß sich gelegentlich einmal Colonschlingen über die Leber legen können, so daß auch dadurch röntgenologisch Zwerchfellhernien vorgetäuscht werden. Professor *Duken* konnte zwei derartige Fälle in unserer Klinik beobachten. Die Darmschlingen hatten sich zwischen Leber und Zwerchfell gedrängt und verschwanden zeitweilig wieder. Eine Relaxatio diaphragmaticis konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei Erwachsenen sind derartige Vorgänge, daß sich das Colon über die Leber legt, nach rechtsseitiger Phrenicusexairese mehrfach beobachtet. In diesen Fällen ist der Mechanismus der Verlagerung der Darmschlingen auch leichter verständlich, während man sonst wohl einen schlaffen Bandapparat der Leber voraussetzen muß. Es handelte sich bei den Kindern lediglich um Zufallsbefunde. Über Beschwerden wurde von den Kindern niemals geklagt. Ein besonderes Augenmerk ist auch immer auf die Abgrenzung zwischen Zwerchfellhernien und einer Relaxatio diaphragmatica gerichtet worden. Die Differentialdiagnose hat einen großen praktischen Wert, da man in dem einen Falle abwarten kann, bei einer Zwerchfellhernie jedoch immer ein chirurgisches Vorgehen erwogen werden muß. Auf die Möglichkeit dieser Abgrenzung möge daher noch etwas genauer eingegangen werden. In der Literatur

berühmt und bekannt geworden ist der Fall Schneider von *Hildebrandt* und *Heß*, der von vielen Chirurgen und Internisten untersucht wurde und wo schließlich von *Hildebrandt* und *Heß* die Diagnose einer Zwerchfellhernie gestellt wurde, die sich bei der Autopsie auch bestätigte. Von den beiden Autoren wurde eine sehr sinnreiche Methode angewandt, mittels einer Magendruckmessung die Beziehungen des Mageninnendruckes zur Respiration festzustellen. Diese Methode wurde von *Schober* noch weiter ausgebaut, indem er auch gleichzeitig die Druckschwankungen im Dickdarm bestimmte, also bei einem Organ, das sicher im Abdomen liegt. Liegt der Magen im Bauchraum, so muß der Innendruck des Magens bei der Inspiration infolge des Hebens der Rippen erst sinken, dann bis zur Höhe der Inspiration ansteigen, bei Beginn der Exspiration sinkt der Druck infolge des Erschlaffens und Hochsteigens des Zwerchfelles, steigt dann beim Inkrafttreten der Bauchpresse etwas an, um dann endgültig abzufallen. Dasselbe gilt auch für den Dickdarm. Verlaufen beide Kurven gleichsinnig, so muß der Magen im Abdomen liegen, es kann sich also nur um eine Relaxatio handeln.

Bei Kindern sind solche Untersuchungsmethoden aber sehr schwierig durchzuführen. Am einfachsten ist die Untersuchung vor dem Röntgenschirm. Es handelt sich um die Entscheidung, ob die Grenzlinie, die die Lunge von den darunter liegenden hochgedrängten Abdominalorganen abtrennt, nur vom Magen oder von der Darmwand oder dem darüber liegenden Zwerchfell gebildet wird. Im ersteren Falle liegt eine Hernie, im zweiten eine Relaxatio vor. Oft kommt man schon durch mehrfache Durchleuchtungen weiter, wenn sich der Füllungszustand und damit das Relief des Magens ändert. Sonst kann man sich dadurch helfen, daß man einen veränderten Füllungszustand des Magens durch Ein- oder Absaugen von Luft zu erreichen sucht.

Einen weiteren Aufschluß gibt die Bewegung des Grenzschattens bei der Atmung. Gleichgerichtete Bewegungen sollen für eine Relaxatio, entgegengesetzte für eine Hernie sprechen. Doch ist diese Wanderung des Grenzschattens nicht ganz sicher zu verwerten, weil das Zwerchfell atrophisch sein kann und es dann infolge des negativen Druckes bei der Inspiration angesogen wird. Das gleiche gilt auch von der elektrischen Phrenicusreizung. Die Beweglichkeit spricht in der Regel für eine Relaxatio, eine Unbeweglichkeit des Grenzschattens für eine Hernie. Aber auch dieses Symptom ist nicht ganz zuverlässig, wenn nämlich das Zwerchfell funktionsuntüchtig oder mit dem Magen verwachsen ist. Die gleichen Bedenken gelten auch für die Ausführung des *Valsalva*schen und *Müller*schen Versuches (*Valsalva:* Ausatmen bei geschlossenen Luftwegen: Höhersteigen beider Zwerchfellhälften; *Müller*scher Versuch: beim Einatmen bei geschlossener Mund- und Nasenöffnung steigen beide Zwerchfelle wie normal tiefer). Beim *Valsalva*schen Versuch soll

sich außerdem die rechte Herzgrenze nach rechts und die linke nach oben bei einer Zwerchfellhernie erweitern.

Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal nach *Aßmann* besteht darin, daß bei einer Hernie die Konturen der vorgefallenen Teile untereinander oder mit dem Zwerchfell einen deutlichen Winkel bilden, während bei einer Relaxatio das Zwerchfell stets als einheitlicher Bogen zu sehen ist. Aber alle diese feinen Untersuchungsmethoden können in einzelnen Fällen doch im Stich lassen, wie z. B. in dem von *Schönfeld* mitgeteilten Fall, wo sich ein dickwandiger Bruchsack bogenförmig vom Mediastinum zur Zwerchfellwand spannte und trotz aller Untersuchungsmethoden dadurch eine Relaxatio vorgetäuscht wurde.

Endlich hat man noch versucht, durch die Anlegung eines Pneumoperitoneums eine Entscheidung zu erzielen. Bei einer offenen Bruchpforte wird sich auch stets ein Pneumothorax bilden. Wenn jedoch der Bruchsack mit der Bruchpforte verwachsen ist, kommt man auch mit dieser Methode ebensowenig wie mit den oben schon geschilderten zum Ziel.

Was schließlich noch die Prognose der Kinder mit Zwerchfellhernien anlangt, so wurde schon darauf hingewiesen, daß die Mortalität, insbesondere der Neugeborenen, eine außerordentlich hohe ist. Die Lebensaussichten scheinen immer günstiger zu werden, je älter die Kinder sind. Es besteht aber immer die Gefahr einer Strangulation oder einer Bronchopneumonie, die dem Leben der Kinder plötzlich ein Ende setzen kann. Die Aussichten, diese Gefahr durch eine rechtzeitige Operation abzuwenden, sind noch wenig günstig. Von *Greenwald* und *Steiner* wurden 11 Fälle zusammengestellt, die operiert worden sind, davon nur 3 mit Erfolg. Ein Kind gehörte dem Säuglingsalter an, die beiden anderen Kinder waren 3 und 5 Jahre alt. In letzter Zeit ist noch von *Schönbauer* und *Warkany* ein Fall mitgeteilt worden, wo es gelang, einen Säugling erfolgreich zu operieren. Immerhin wird man sich bei der Schwere des Eingriffes doch zunächst abwartend verhalten, wenn nicht ein Ileus oder eine starke Verdrängung des Mediastinums unbedingt dazu drängen, operativ vorzugehen.

Literaturverzeichnis.

Ankerhold-Hellner, Kongenitale Zwerchfellhernien usw. Arch. Kinderheilk. **93**, 303. — *Aßmann*, Klinische Röntgendiagnostik innerer Erkrankungen. 1929. — *Becker*, Röntgenuntersuchung bei Hernie und Eventratio diaphragmatica. Fortschr. Röntgenstr. **17** (1911). — *Bergmann*, Relaxatio diaphragmatica. Erg. inn. Med. **12** — Dtsch. med. Wschr. **1932**, 605. — *Bonzianigo*, Zur klinischen Diagnose der Zwerchfellhernien. Z. Kinderheilk. **50**, 253. — *Duken*, Zur klinischen und röntgenologischen Diagnostik der Lungenmißbildungen. Arch. Kinderheilk. **84**, 108. — *Eppinger*, Allgemeine und spezielle Pathologie des Zwerchfells. 1911. — *Frick*, Relaxatio diaphragmatica im späteren Kindesalter. Mschr. Kinderheilk.

33, 493. — *Greenwald* u. *Steiner*, Diaphragmatic Hernia in Infancy and in Childhood. Amer. J. Dis. Childr. **1929**. — *Giffin*, Ann. Surg. **4** (1912). — *Gläßner*, Über Eventratio diaphragmatica. Fortschr. Röntgenstr. **24**, 268. — *Gerstl*, Relaxatio diaphragmatica. Fortschr. Röntgenstr. **32**, 132. — *Hildebrandt* u. *Heß*, Zur Differentialdiagnose zwischen Hernie diaphragmatica und Eventratio. Münch. med. Wschr. **1905**, 574. — *Gohrbrandt*, *Karger*, *Bergmann*, Chirurgische Erkrankungen im Kindesalter. 1928. — *Knothe*, Hiatushernien. Dtsch. med. Wschr. **1932**, 609. — *Kienböck*, Über Zwerchfellhernien bei Kindern. Fortschr. Röntgenstr. **21**, H. 4. — *Reich*, Zur Kasuistik der Zwerchfellhernien. Fortschr. Röntgenstr. **30**, 305. — *Reiß*, Hernia diaphragmatica bei einem 3 Jahre alten Kinde. Z. Kinderheilk. **77**, 550. — *Schönbaur* u. *Warkany*, Zur Frage der Behandlung angeborener Diaphragmalhernien. Z. Kinderheilk. **50**, 125. — *Schoof*, Zwerchfellhernien. Inaug.-Diss. Göttingen 1923. — *Schober*, Mschr. Kinderheilk. **27**, 520 (1924). — *Schönfeld*, Röntgenologische Differentialdiagnose zwischen Hernie und Relaxatio diaphragmatica. Klin. Wschr. **1926**, 1657. — *Schlecht* u. *Wells*, Zur Röntgendiagnose der Hernie diaphragmatica. Fortschr. Röntgenstr. **27**, H. 5. — *Weil*, Das Röntgenbild des Zwerchfells. Erg. inn. Med. **28**, 371. — *Unselm*, Hernia Hiatus oesophagei. Mschr. Kinderheilk. **51**, 94.

Jena, Universitäts-Kinderklinik.

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

(Aus dem Kaiserin Auguste Victoria-Haus, Reichsanstalt Berlin.)

Spontanpneumothorax bei Neugeborenen.

Von
H. Tollkühn.

(*Eingegangen am 6. Oktober 1932*).

Spontanpneumothorax bei Erwachsenen wird häufig beobachtet; in der Mehrzahl der Fälle als Folge einer vorhandenen Lungentuberkulose. Demgegenüber tritt Spontanpneumothorax im Kindesalter relativ selten auf. Seine Ätiologie ist altersbedingt. In den beiden ersten Lebensjahren spielt die tuberkulöse Pathogenese fast gar keine Rolle. Es kommen vielmehr ätiologisch Durchbrüche von Lungenabscessen in die Pleurahöhle (*Langstein-Ylppö*), rein mechanische Ursachen, wie Bersten von Emphysemblasen infolge hartnäckigen Hustens, Perforation der Pleura durch Fremdkörper, die in die Luftwege eingedrungen sind, Pneumonien und Bronchopneumonien in Frage.

Sehr gering ist die Literatur über Spontanpneumothorax bei Neugeborenen. Es ist erklärlich, weil die Lungenerkrankungen, die bei Erwachsenen und Kindern in der Pathogenese die Hauptrolle spielen, hier fast ganz fehlen. Trotzdem bleibt es aber erstaunlich, weil andererseits Lungenatelektasen, die — wie weitere Auseinandersetzungen zeigen werden — für die Ätiologie in Betracht kommen, häufig festgestellt werden, ja, bis zu einem gewissen Grade in den ersten Lebenstagen sogar einen physiologischen Zustand darstellen. Außerdem werden heftige Insulte (Erbrechen und Schreien), die die äußere Ursache für die Entstehung eines Spontanpneumothorax bilden können, gerade in der Neugeborenenperiode oft beobachtet.

Bisher sind erst 8 Fälle über Spontanpneumothorax in der Neugeborenenperiode veröffentlicht worden, abgesehen von den aus der Geburtshilfe bekannten Fällen, die im Anschluß an Belebungsversuche (Schultzesche Schwingungen, Einblasungen von Luft) entstanden sind.

Zum erstenmal berichtet *Rouge* 1878 über einen Fall von Spontanpneumothorax durch Pleuraruptur in Verbindung mit Hämatothorax bei einem in Steiß-

lage ohne Schwierigkeit leicht asphyktisch geborenen Kinde. Exitus einen halben Tag nach der Geburt. Vorzeitiges Atmen und Aspiration von Schleim, Meconium und Vernix caseosa sollen vor Ausstoßung der Frucht die Luftzufuhr zur linken Seite behindert haben und infolge heftiger Respiration umschriebenes, alveoläres, später interstitielles Emphysem eingetreten sein, das zur Ruptur der Pleura und zum Bluterguß geführt hat. Die linke Lunge war atelektatisch, die rechte normal.

Ein Trauma spielt in dem von Heidrich 1890 veröffentlichten Falle eine Rolle. Infolge Fraktur der rechten Clavicula ist es zur Anspießung der Pleura costalis und pulmonalis und zur Zerreißung des Lungengewebes gekommen, und damit zum Pneumothorax und Hautemphysem auf derselben Brustseite. Exitus 2 Stunden nach der Geburt. Rechte Lunge atelektatisch, linke normal.

Über einen weiteren Fall berichtet *Smith* 1919, ohne auf die Ursache näher einzugehen. Das normal geborene asphyktische Kind starb im Alter von 3 Monaten an einer Bronchopneumonie.

In dem von *Scheltema* 1917 veröffentlichten Fall von Spontanpneumothorax bei einem asphyktisch geborenen Kinde soll eine angeborene Mißbildung der Lunge der Entstehung zugrunde gelegen haben. Es wird eine Agenesie oder Aplasie der linken Lunge angenommen, „wobei derjenige Teil des Bronchus, der noch gebildet ist, offen blieb, so daß die Luft in den Thoraxraum einströmen konnte". Die rechte Lunge war normal. Das Kind blieb am Leben.

Tideström läßt in seinem 1925 veröffentlichten Falle die Frage offen, ob kongenitale Bronchiektasie oder kongenitale Emphysemblase die Ursache für den Pneumothorax sei. Das normal entbundene, nicht asphyktische Kind starb nicht.

In dem von *Flipse* 1928 berichteten Fall handelt es sich um ein mittels Zange entbundenes, asphyktisch geborenes Kind. Die Ursache für den Stridor sah *Flipse* im Kollaps der Epiglottis, den das Kind wahrscheinlich bei der Geburt hatte, wodurch der Larynx verlegt wurde. Inspiratorische Anstrengungen haben eine Alveole rupturiert. Nach zweimaliger Punktion der Pleura erholte sich das Kind und blieb am Leben.

Stein schreibt 1930 über Spontanpneumothorax bei einem nicht asphyktisch geborenen Knaben, der seit der Geburt bestand und nie Erscheinungen machte. Es bestehen keine Angaben über die Ätiologie. Das Kind blieb am Leben.

Eine kongenitale Mißbildung liegt auch in dem von *Wiener* 1930 veröffentlichten Fall von Spontanpneumothorax bei einem normal entbundenen, nicht asphyktischen Kinde vor. Hier mündete im Oberlappen der linken Lunge ein fast bleistiftstarker Kanal, anscheinend ein Bronchus, frei in den Pleuraraum hinein. Tod im Alter von $4^1/_2$ Monaten.

Zusammenfassend gelten demnach für die Entstehung des Spontanpneumothorax bei Neugeborenen folgende Ursachen:

1. Ein Trauma während der Geburt (Clavicula- oder Rippenfraktur).
2. Kongenitale Mißbildung — Aplasie oder Agenesie der Lunge.
3. Ruptur von Emphysemblasen.

Es muß hervorgehoben werden, daß der Spontanpneumothorax nicht in allen Fällen sofort nach der Geburt in Erscheinung trat, was sich zum Teil aus der verschiedenen Ätiologie erklären läßt. Exitus erfolgte zwar in den meisten, aber nicht in allen Fällen. In dem von mir beobachteten Fall handelt es sich um ein normal entbundenes Kind. Geburtsdauer $5^1/_2$ Stunden. Gewicht 3100 g. Länge 51 cm.

Keine tuberkulöse Belastung. Das Kind war nach der Geburt vorübergehend leicht cyanotisch, schrie sofort kräftig und atmete gut. Gleich nach der Geburt trat Speien und Erbrechen von Fruchtwasser auf, das anfänglich sehr heftig war, später geringer wurde und mit Unterbrechungen den ersten Tag über anhielt. Im Laufe dieser Zeit wurde das Kind, ganz allmählich zunehmend, cyanotisch; im Alter von 18 Stunden wurde die Cyanose hochgradig, die Atmung oberflächlich, beschleunigt. Die Lungenuntersuchung ergab auch jetzt keine Schalldifferenz, aber das Atemgeräusch war über der rechten Lunge aufgehoben, links normal. Über dem basalen Teil der linken Lunge war Knistern hörbar. Die Herztöne waren kräftig. Es bestand kein Fieber. Die Röntgendurchleuchtung ergab einen rechtsseitigen Pneumothorax und Kollaps der rechten Lunge. Atemnot und Cyanose verschlimmerten sich dann zusehends. Exitus 24 Stunden nach der Geburt.

Die Sektion ergab rechtsseitigen Pneumothorax. Die rechte Lunge war fast vollständig, die linke Lunge zum großen Teil atelektatisch. Unter der Pleura, zwischen den Lungenlappen und -Läppchen waren zahlreiche hirsekorn- bis erbsgroße Emphysemblasen. Eine von den größten im Bereich der rechten Lunge war geplatzt. Oesophagus und Trachea waren leer. Die übrigen Organe ergaben keine Besonderheiten. Es bestand keine Rippen- oder Claviculafraktur.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte den makroskopischen Befund, daß es sich um Atelektasen, nicht um entzündliche Prozesse in beiden Lungen handelte und alveoläres und interstitielle Lungenemphysem bestand.

Mit Sicherheit läßt sich in diesem Falle eine traumatische Entstehung des Spontanpneumothorax-, Rippen- oder Claviculafraktur mit nachfolgender Verletzung der Pleura- oder eine kongenitale Mißbildung der Lunge ausschließen. Dieser Fall gehört vielmehr in die Reihe jener Fälle, bei denen die Ruptur einer Emphysemblase die Ursache für den Pneumothorax ist. Aus der Erwachsenen- und Kinderpathologie ist diese Pathogenese bekannt. Es ist sogar der röntgenologische Nachweis von Emphysemblasen in der kollabierten Lunge gelungen (*Siems*). Während aber bei Erwachsenen nur 1—2% (*Staehelin*), bei Kinder 13% der Fälle (*Stoloff*) von Spontanpneumothorax auf Emphysem zurückgeführt werden, spielt diese Ursache bei Neugeborenen eine sehr große Rolle. In 3 von 9 veröffentlichten Fällen ist dieser Zusammenhang sicher festgestellt.

Die Frage erhebt sich jetzt, wie ist im vorliegenden Fall einerseits ein Lungenemphysem, andererseits die Ruptur einer Emphysemblase zustande gekommen.

Die Sektion ergab ausgedehnte, partielle Atelektasen beider Lungen. Ob es sich um angeborene oder erworbene Atelektasen handelt, darüber

entscheidet hier der klinische Verlauf. Er spricht dagegen, daß von vornherein ausgedehnte Atelektasen bestanden haben können. Man muß vielmehr annehmen, daß das starke Erbrechen zur Aspiration von Fruchtwasser geführt hat, wobei die feinen Bronchien verlegt wurden und die Alveolarluft von dem Capillarblut restlos bis zum Eintritt der Atelektasen resorbiert wurde (*Kauffmann, Ungar*). Infolge der Lungenatelektasen ist es zur Bildung von komplementärem Emphysem gekommen.

Für die Ruptur einer Emphysemblase wird von allen Autoren übereinstimmend fast immer eine körperliche Überanstrengung oder ein shockartiger Insult (wie Erbrechen, Husten, heftiges Lachen) als äußere Ursache angenommen. Es soll hier nicht erörtert werden, in welcher Atemphase die Ruptur eintreten kann, da diese Frage in der Erwachsenenpathologie wiederholt diskutiert worden ist. Nach Untersuchung von *Tendeloo* und *Staehelin* ist man jetzt der Ansicht, daß der Riß vorwiegend im Stadium tiefer Inspiration erfolgt, da selbst bei erschwerter Exspiration der Druck in der Pleurahöhle, abgesehen von der Lungenspitze, immer höher ist als der Alveolardruck.

Auffallend war in meinem Falle das heftige Erbrechen, das fast bis zum Tode anhielt. Es liegt daher die Annahme nahe, daß die Ruptur im Anschluß daran erfolgt ist.

Die Tatsache, daß bei tiefer Inspiration eine Emphysemblase rupturieren kann, veranlaßt, auf die Behandlung von Atelektasen einzugehen. Sie ist darauf gerichtet, die Lungen durch Anregung tiefer Inspiration (Hautreize, kalte Übergießungen, Bäder) zur Entfaltung zu bringen. Man muß sich dabei darüber klar sein, daß dadurch nicht nur Emphysem, sondern auch die Ruptur einer Emphysemblase und damit Pneumothorax eintreten kann. Daß diese Gefahr gering sein muß, dafür spricht die geringe Zahl der veröffentlichten Fälle von Spontanpneumothorax. Außerdem zeigt die Übersicht über diese Fälle, daß Spontanpneumothorax allein nicht unbedingt den Tod zur Folge haben muß. Er tritt vielmehr nur dann ein, wenn auch die pneumothoraxfreie Lunge an der Atmung behindert ist (wie in meinem Falle) oder infolge von Kreislaufschwäche.

Für die Therapie des Spontanpneumothorax beim Neugeborenen kommt ebenso wie bei größeren Kindern und Erwachsenen die Punktion in Frage. Daß sie erfolgreich angewandt werden kann, dafür spricht einer der oben angeführten Fälle. Von einer spontanen Resorption der Luft wird in keinem der Fälle berichtet.

Berlin, Krankenhaus Friedrichshain.

(Aus der Kinderheilanstalt Braunschweig, Viktoria Luise-Haus.
Leiter: Dr. *A. Reiche*.)

Der Altersunterschied zwischen Vater und Mutter bei an Mongolismus leidenden Kindern.

(Bemerkung zu den Untersuchungen von Bennholdt-Thomsen dies. Zeitschr. Bd. 53, S. 179 u. 426.)

Von

Dr. **A. Reiche.**

(*Eingegangen am 10. Oktober 1932.*)

Vor kurzem veröffentlichten *Bennholdt-Thomsen* ausführliche Untersuchungen „Über den Mongolismus und andere angeborene Abartungen in ihrer Beziehung zu hohem Alter der Mütter". Die Verff. weisen darauf hin, daß Syntropien bestehen zwischen dem hohen Alter der Mutter und dem Mongolismus, daß das Alter des Vaters aber keine Rolle spiele, auch nicht eine hohe Altersdifferenz zwischen beiden Eltern. Die größere Zahl der defekten oder der geistig minderwertigen Kinder, die *v. d. Velden* sowie *Ohmstede* fanden bei Müttern, die älter als die Väter waren, glauben Verff. auf das Konto des hohen Mutteralters an sich setzen zu müssen. Nach ihren Untersuchungen glaubten Verff., daß ein Altersunterschied von 20 und mehr Jahren kaum nachweisbaren Einfluß auf den Mongolismus der Nachkommenschaft haben könne.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen ist es mir in den letzten Jahren in Klinik und Praxis aufgefallen, daß die Mutter eines an mongoloider Idiotie leidenden Kindes häufig älter ist als der Vater. Besonders auffallend erschien mir diese Tatsache bei den jüngeren Ehepaaren. Ich habe nun die Krankengeschichten der Kinderheilanstalt sowie die meiner Privatpraxis (22 Beobachtungen) und dazu 8 Beobachtungen, die mir von einem früheren Assistenten der Kinderheilanstalt (Dr. *Dannenbaum*) dankenswerterweise zur Verfügung gestellt wurden, durch-

gesehen. Bei 19 von diesen Kindern war die Stellung in der Geburtenreihe bekannt, und zwar handelt es sich

um das	1. Kind bei	5	Kindern
„ „	2./3. Kind bei	4	„
„ „	4./5. Kind bei	5	„
„ „	6.—16. Kind bei	5	„

Bei den 5 Erstgeburten war das Alter der Mutter:

bei 1	Kind	21 Jahre
„ 3	Kindern	32—35 Jahre
„ 1	Kind	41 Jahre

Konsanguinität der Eltern war bei keinem der Kinder mit Sicherheit nachweisbar.

Bei 29 dieser Kinder war das Alter der Eltern bekannt.

Alter des Vaters

22—25	Jahre bei	1	Kind
26—30	„ „	3	Kindern
31—35	„ „	7	„
36—40	„ „	8	„
40—49	„ „	10	„
über 49	„ „	0	„

Alter der Mutter

unter 20	Jahren bei	0	Kindern
20—25	Jahre „	2	„
26—30	„ „	3	„
31—39	„ „	13	„
40—46	„ „	10	„

Bei 12 Kindern war die Mutter älter als der Vater, das sind 44,4%, und bei 4 Kindern war die Mutter ungefähr gleich alt mit dem Vater. Diese Mütter, die älter waren als der Vater des Kindes, wiesen ein Lebensalter von 31—46 Jahren auf, 10 waren unter 39 und nur 2 waren über 39 Jahre alt.

Die Tatsache, daß die Mehrzahl der an Mongolismus leidenden Kinder von Müttern geboren werden, die im 4. Jahrzehnt ihres Lebens stehen, könnte die Annahme bestätigen, daß in diesem Alter der Mutter die Absterbeziffer in den Frühstadien, in denen die Leibesfrucht als mongoloide noch gar nicht erkennbar ist, eine niedere ist (*Bennholdt-Thomsen*). Sie gibt aber noch keine Erklärung dafür, warum gerade der Altersunterschied zwischen den Eltern dann eine Rolle spielt, wenn die Mutter älter ist als der Vater. Denn die hier in Betracht kommenden Kinder meiner Beobachtung stammen nicht von Müttern, die ein „hohes Alter", d. h. nach *Bennholdt-Thomsen* ein Alter über 39 Jahre erreicht hatten. Es ist vielmehr anzunehmen, daß hier bestimmte Gesetze der Natur vorliegen.

Die Tatsache, daß bei 44,4%, also bei fast der Hälfte der von mir unter gleichmäßigen Verhältnissen beobachteten, an Mongolismus leidenden Kinder, die dazu aus einer Bevölkerung der gleichen Gegend stammen, die Mutter älter ist als der Vater, kann nicht als zufälliger Befund gedeutet werden. Es wird daher notwendig sein, bei weiteren Untersuchungen über den Einfluß des Alters der Mutter auf die Entstehung dieser angeborenen Abart dieser Tatsache mehr Bedeutung beizumessen.

Braunschweig, Kinderheilanstalt.

(Aus der Kinderabteilung des Neuen St. Johannes-Krankenhauses der Stadt Budapest. — Vorstand: Privatdozent Dr. *Ignácz Péteri.*)

Über einen interessanten Fall von Säuglingsmeningitis.

Von

Dr. **Ladislaus v. Csőke,**

Sekundärarzt.

(*Eingegangen am 8. Oktober 1932.*)

Der auch in der neuesten pädiatrischen Literatur oft angeführte Umstand, wonach die Diagnose der eitrigen Meningitis des Säuglingsalters in vielen Fällen erst durch die Sektion bzw. durch die bei der Sektion angestellte bakteriologische Untersuchung geklärt wird, läßt sich teils auf die Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungen, teils auf das wechselnde Verhalten des Liquor cerebrospinalis, d. h. darauf zurückzuführen, daß der Erreger in der Lumbalflüssigkeit nicht immer nachweisbar ist. Im allgemeinen führt bei den eitrigen Meningitiden des Säuglingsalters, besonders in den hyperakuten, foudroyanten, binnen wenigen Stunden oder höchstens in einigen Tagen tödlich verlaufenden Fällen, die Sektion sehr häufig zur Klärung unvorhergesehener Umstände. Dies veranlaßt mich dazu — nachdem ich vor kurzem in dieser Zeitschrift den intra vitam diagnostizierten Fall von Pneumokokkenmeningitis eines 12tägigen Säuglings mitgeteilt habe —, nun die Meningitis eines 5monatigen Säuglings zu beschreiben, welcher Fall neben den klinischen Symptomen wegen des Verhaltens der Cerebrospinalflüssigkeit und der genauen Laboratoriumsuntersuchung, hauptsächlich aber aus dem Grunde von Interesse ist, weil aus der pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchung auf eine Mischinfektion der Hirnhäute geschlossen werden konnte. Aus der Literatur der durch Mischinfektion hervorgerufenen Meningitiden sei nur die in ihrer Art einzig dastehende Mitteilung von *I. S. Pipirs* [Z. Kinderheilk. **50**, 161 (1930)] aus dem Institut des Prof. *Langstein* erwähnt, die über die tuberkulösen und die damit verbundenen, durch andere pathogene Keime verursachten Entzündungen der Hirnhäute eine ausführliche Literatur anführt. Die Verff. weisen darauf hin, daß von den durch Mischinfektion erzeugten Meningitiden diejenigen am häufigsten vorkommen, an deren Entstehung neben dem Tuberkelbacillus auch der

Meningococcus beteiligt ist. Hierher gehören jene Fälle, wo der tuberkulöse Prozeß primär und die Meningokokkenmeningitis sekundär ist, doch hebt sie zugleich hervor, daß es sich nicht immer leicht entscheiden läßt, welcher Prozeß als primär bzw. als sekundär anzusehen ist.

Unser eigener Fall ist neben den obenerwähnten Gründen schon wegen des jugendlichen Alters des Kindes von Interesse.

Am 18. V. 1932 gelangt der 5monatige weibliche Säugling J. T. in der Ambulanz unserer Abteilung zur Untersuchung. Anamnese: Geburt am 18. XII. 1931, Geburtsgewicht 3800 g; nach Aussage der Eltern war der Säugling bei der Geburt ein reifes, gut entwickeltes, gesundes Kind, wurde ausschließlich mit Muttermilch ernährt und entwickelte sich bis zur gegenwärtigen Erkrankung stets normal. Eine um 1 Jahr ältere Schwester des Säuglings erkrankte Anfang Mai unter katarrhalischen Erscheinungen mit Fieber und starb in einem Kinderspital unter den Symptomen der tuberkulösen Meningitis an Miliartuberkulose. Am 14. V. gelangt der 5monatige Säugling mit Husten und geringen Temperatursteigerungen in einer städtischen Säuglingsambulanz zur Untersuchung, wo man fieberhafte Angina catarrhalis und geringfügige Bronchitis diagnostiziert. In den nächsten Tagen wird das Kind immer matter, hat anhaltend geringe Temperatursteigerungen, hustet, trinkt viel weniger Milch als zuvor und will später überhaupt nicht mehr an der Brust saugen; die Mattigkeit nimmt dermaßen zu, daß das Kind den größten Teil des Tages in tiefem Schlaf liegt. — Am 17. V. 39—40° Fieber und $^1/_2$stündlich wiederkehrende Krämpfe; während der Krampfanfälle Cyanose, Schaum vor dem Munde und die Augen stirnwärts fixiert.

Die klinische Untersuchung ergibt befriedigenden Ernährungszustand und guten Turgor. Rachengebilde injiziert, Mundschleimhaut anscheinend intakt. Neben geringgradiger Cyanose nicht gespannte, normale Fontanelle; über Herz und Lunge keine physikalische Veränderung, Leber und Milz nicht tastbar. Seitens des Muskelsystems minimaler hypertonischer Zustand, geringfügige Nackenstarre; positiver Kernig, ausgesprochener Dermographismus. Bei der Untersuchung ist der soporöse Zustand auffällig, der in geringen Zeitabständen durch fast regelmäßig wiederkehrenden, kurzen Aufschrei des Kindes unterbrochen wird.

Liquor cerebrospinalis entleert sich unter mäßig erhöhtem Druck, ist wasserklar; vermehrter Eiweißgehalt (1,8 Prom.), Zellzahl 100 pro Kubikmillimeter. Pándy, Nonne-Apelt und Hämolysinreaktion stark positiv (+++), WaR. und Präcipitationsreaktion negativ. Im Zentrifugat neben sehr geringer Fibrinmenge zahlreiche Eiterzellen; in dem aus dem Sediment und aus dem später entstandenen Fibrinnetz gewonnenen Ausstrichpräparat sind nach der Ziehl-Neelsenschen Färbung keine Kochschen Bacillen zu finden. Aus dem aus dem Liquor entstandenen Fibrinnetz entwickeln sich nach Verimpfung auf *Löfflers*chen Nährboden binnen 24 Stunden 2—3 Bakterienkolonien, deren genaue Identifizierung nicht gelingt, weswegen sie auf eine Maus überimpft werden; das Tier geht innerhalb 24 Stunden ein. In dem mit *Romanowsky-Giemsa-Pappenheim*-Färbung gefärbten Präparat der aus dem Herzventrikel der Maus unter sterilen Kautelen entnommenen 2 Blutstropfen finden sich mit völliger Sicherheit nachgewiesene typische Pneumokokken (Dr. *Steinert*).

Auf Grund des pneumokokkenpositiven Liquorbefundes nehmen wir am 20. V. eine neuerliche Lumbalpunktion vor, wobei wir 25 ccm Liquor ablassen. Es ist auffällig, daß sich der nun bereits trübe Liquor unter hohem Druck entleert; Zellzahl 250 pro Kubikmillimeter (Leukocyten); in dem mit Methylenblau gefärbten Ausstrichpräparat sind nur einige typische Pneumokokken zu sehen. Die oben-

erwähnten Reaktionen (Pándy und Nonne-Apelt) sind auch diesmal positiv. Nach der Lumbalpunktion injizieren wir intralumbal 10 ccm polyvalentes Pneumokokkenserum. Am 22. V. steigen die während der ganzen bisherigen Beobachtung subfebrilen und geringeren Temperaturen (37,5—38°) auf 39,5°, *Pirquet*sche Probe schwach positiv, innere Organe auch diesmal o. B., über den Lungen keine physikalische Veränderung; Zustand des Säuglings im wesentlichen unverändert, nur die meningealen Erscheinungen und der soporöse Zustand sind intensiver. Neuere Lumbalpunktion, wobei wieder 25 ccm Liquor abgelassen und an deren Stelle von neuem 10 ccm polyvalentes Pneumokokkenserum eingespritzt werden. Der nun bereits dicke, blutig-eitrige Liquor entleert sich unter niedrigem Druck; sehr viel sich spontan absetzendes Sediment, in dem daraus angefertigten gefärbten Präparat zahlreiche intra- und extracellulär gelagerte Pneumokokken. Allmähliche Verschlimmerung des Allgemeinbefindens; nach immer häufiger wiederkehrenden eklamptiformen Krämpfen am 23. V. Exitus.

Sektion: Nach Herausnahme des Gehirns wird das an der Hirnbasis gelagerte, gelblichgrüne, dicke, eitrig-fibrinöse Exsudat augenfällig, das besonders längs der Brücke, der Gehirnschenkel und der *Sylvi*schen Grube zu sehen ist; an der Hirnkonvexität ist die Pia intakt. Lymphdrüsen des rechten Lungenhilus und peribronchiale Drüsen teils vergrößert, infiltriert, teils verkäst. An der rechten Pleura zerstreut stecknadelkopfgroße Knötchen von Perlmutterglanz; ähnliche Knötchen finden sich auch in beiden Lungen und in der Milz. In der distalen Femurepiphyse breiter, blauer Saum. Keine luischen Anzeichen. Sektionsbefund (Prof. *Karl Minich*): Leptomeningitis basilaris cum exsudato plastico crasso praecipue ad pontem et fossae Sylvii lateris utriusque. Tuberculosis partim caseosa lymphoglandularum hili pulmonis dextri et glandularum peribronchialium. Tuberculosis miliaris chronica disseminata pleurae dextrae et minoris gradus pulmonis lienisque. Rachitis mediocris gradus epiphyseos femoris. Vestigia luetica desunt.

Histologische Untersuchung: Pia des *Rückenmarks* verdickt, entzündlich, rundzellig infiltriert; stellenweise typische Tuberkel, darin *Langerhans*sche Riesenzellen, Epitheloid- und Plasmazellen. In der entzündlich infiltrierten und verdickten Pia des *Großhirns* unregelmäßige, inselförmige Nekrosen, so ähnlich wie bei Tuberkulose; obgleich in der weichen Hirnhaut des Großhirns — im Gegensatz zu der des Rückenmarks — keine typischen Tuberkel vorliegen, weist der vorerwähnte Umstand doch darauf hin, daß der Prozeß auch an dieser Stelle tuberkulösen Ursprungs ist. Das Fehlen der mikroskopischen Tuberkel läßt sich nur auf den raschen Verlauf des Entzündungsvorganges zurückführen. Die Gehirnsubstanz weist keine histologischen Veränderungen auf. Histologische Diagnose: Leptomeningitis cerebrospinalis tuberculosa.

Nach dem pathologisch-anatomischen Befund handelt sich somit in unserem Falle um eine tuberkulöse Entzündung der Pia des Rückenmarks und des Großhirns, deren Ausgangspunkt unbestreitbar ausschließlich in den verkästen Hiluslymphdrüsen und in den peribronchialen Drüsen zu suchen ist. Auf Grund der klinischen Erscheinungen war — abgesehen von der positiven *Pirquet*schen Reaktion — eine tuberkulöse Meningitis um so weniger anzunehmen, als die auf dem Wege der 3mal ausgeführten Lumbalpunktion gewonnene, anfangs *wasserklare*, sodann *trübe* und schließlich *blutig-eitrige* Cerebrospinalflüssigkeit bereits nach der ersten Punktion auf Grund der Mäuseimpfung auf Pneumokokkenmeningitis schließen ließ. Auffallender-

weise war dabei an der Hirnkonvexität kein fibrinöses Exsudat zu finden, welcher Umstand davon zeugt, daß die eitrige Meningitis nicht in jedem Falle auf der Hirnkonvexität lokalisiert ist.

Es ist eine alte Erfahrung, daß jede Erkrankung zur Aktivierung und Aufflackerung der im Organismus vorhandenen tuberkulösen Herde führen kann; dies kann besonders im Säuglingsalter einen akuten Charakter annehmen, da um diese Zeit die Tuberkulose sehr leicht zur Generalisation bzw. zur Miliarisation neigt. In unserem Falle hat zweifellos eine durch fieberhafte Angina catarrhalis bedingte eitrige Meningitis zur Aktivierung und Miliarisation des schon seit längerer Zeit vorhandenen tuberkulösen Prozesses und im Anschluß daran zum Erscheinen meningealer Tuberkel geführt. Aus dem Mitgeteilten geht hervor, daß es sich im vorliegenden Falle um eine Mischinfektion der Hirnhäute handelt, namentlich um *Meningitis tuberculosa* + *Meningitis purulenta pneumococcica*.

Budapest I, Hieronymi-Str. 1.

Fetus und Peristase.

Von

Josef K. Friedjung (Wien).

(*Eingegangen am 8. Oktober 1932.*)

In einem ebenso inhaltsreichen, wie formvollendeten Vortrage hat *v. Pfaundler* der diesjährigen Versammlung der deutschen Kinderärzte unser heutiges Wissen über Vererbung und Erwerbung dargelegt. Hatte man lange gemeint, die Umwelt setze mit ihren Wirkungen erst post partum ein, so ist in den letzten 2 Jahrzehnten immer klarer erkannt worden, wie nachhaltig bereits der Fetus den Umweltseinflüssen unterworfen sei. Ich erinnere dazu etwa an die Arbeiten *Telekys*, *Pellers*, aus den letzten Jahren insbesondere *Abels'*.

Für Mißbildungen wurden früher gerne Amnionstränge verantwortlich gemacht; erst in jüngerer Zeit und gerade von *Abels* wurden Einflüsse der naturbedingten Lage der Frucht zur Erklärung gewisser Bildungsanomalien herangezogen. Merkwürdigerweise wurde aber bisher nirgends eines grundsätzlich bedeutsamen Umweltsfaktors in der Fetalentwicklung gedacht: *des aufrechten Ganges der menschlichen Mutter*.

Das Säugetierweibchen steht und geht im allgemeinen auf 4 Füßen. Der schwangere Uterus hängt in dem Abdomen der Trägerin wie in einer Schwebe, wohlgeschützt vor frontalen Insulten, des Ausweichens fähig auch bei lateralem Stoß. Von keiner Seite droht der Frucht oder den Früchten der Druck eines knöchernen Widerlagers. Anders beim Menschenweibchen. Der wachsende Uterus, aus der Linea innominata herausgetreten, ruht auf dem knöchernen Becken; von hinten her springt die Wirbelsäule hart an ihn heran, frontalem Druck und Stoß ist er ungeschützt ausgesetzt, ein Ausweichen nach hinten von der Columna vertebralis gehemmt (man denke etwa an brutale Kohabitation!). In der letzten Zeit der Gravidität ist bei der Schädellage der Kopf der Frucht dem Druck der Beckenknochen ausgesetzt. Es ist Sache der Embryologie, festzustellen, welche Folgen diese im Säugetierreiche einzigartige Stellung des Fetus für seine Entwicklung hat. Es wäre durchaus denkbar, daß sie etwa der Entfaltung des Gehirnes zustatten käme. Die Geburtshilfe wird vielleicht ihrerseits an meine Gedankenreihe anknüpfen können. Die Kinderheilkunde aber lernt hier einen einzigartigen Umweltsfaktor in seiner Bedeutung für die fetale Entwicklung würdigen, der der Domestikation zweifellos vorausgegangen ist.

Wien I, Ebendorferstr. 6.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Jena. — Vorstand: Professor Dr. *Ibrahim*.)

Über kardial bedingte Bronchostenosen und Lungenatelektasen im Kindesalter.

Von
Dr. **H. Lauenstein.**

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 15. September 1932.*)

Vor kurzem erschien in der Medizinischen Klinik eine Arbeit von *Landau* und *Zack*, in der sie über die Veränderungen am Tracheobronchialbaum bei Vergrößerungen des linken Vorhofs berichten. Sie konnten bei einer verhältnismäßig großen Zahl von Erwachsenen mit Mitralfehlern nachweisen, daß bei Mitralstenosen als Folge beträchtlicher Vergrößerung des linken Vorhofes ein Hochstand des Kehlkopfes besteht, und daß es in einzelnen Fällen bei Mitralstenosen mit erhaltenem Sinusrhythmus zu einem mit der Herztätigkeit synchronen sakkadierten Atemgeräusch kommt, was durch die pulsatorische Verengerung des auf dem linken Vorhof liegenden Bronchus erklärt wird. Wir haben in den letzten Jahren ähnliche Beobachtungen auch bei Kindern machen können und sehen diese Mitteilung als eine willkommene Bestätigung auch unserer Erfahrungen an, die sonst in der pädiatrischen Literatur so gut wie unbekannt sind.

Die Beziehungen zwischen den Bronchien und pathologischen Vergrößerungen des linken Vorhofes sind zwar früher sehr vielseitig studiert worden und haben zeitweilig ein großes Interesse gehabt, das dann aber wieder vollständig geschwunden ist. 1838 wurden erstmalig 4 Fälle von Bronchostenosen bei Mitralfehlern von *King* beschrieben, darunter auch bei einem Kinde. Dann hörte man jedoch zwanzig Jahre hindurch nichts mehr davon, bis von *Friedreich* aufs neue 1858 ein eindrucksvoller Fall beschrieben wurde, bei dem die Diagnose einer Bronchostenose auf Grund eines jahrelang andauernden, hörbaren und mit der Hand fühlbaren Schwirrens über der linken Brustseite dicht neben der Wirbelsäule gestellt werden konnte und von *Virchow* selbst pathologisch-anatomisch bestätigt wurde. Dann herrschte wieder Stillschweigen, bis die Beziehungen von Vorhof und Mediastinalorganen von *Rautenberg*, dann von *Minkowski* aufs neue durch ihre Untersuchungen aufgenommen wurden. In sehr sinnvollen Untersuchungen

studierten sie mittels eines Oesophagusballons die Vorhofspulsationen des linken Vorhofes bei Mitralfehlern und konnten so in Ergänzung des durch den rechten Vorhof bedingten Venenpulses auch den Venenpuls des linken Vorhofes graphisch darstellen, der bei Mitralfehlern ganz andere Kurven zeigt als bei gesunden Herzen.

Aus den Wiener Kliniken wurden die topographisch-anatomischen Beziehungen in besonders feiner Weise von *Kovacs* und *Stoerk* studiert, die diese anatomischen Veränderungen bei Mitralfehlern eindrucksvoll zur Darstellung bringen konnten. Abb. 1 entstammt einer ihrer grundlegenden Arbeiten, die man in allen diesbezüglichen Veröffentlichungen immer wieder findet. Sie konnten bei Mitralfehlern insbesondere Veränderungen an den Bronchien, am Oesophagus und der Aorta nachweisen, auf die noch gleich eingegangen werden wird. Diese pathologisch-anatomischen Untersuchungen wurden klinisch durch die röntgenologischen Studien ergänzt, die auf Wunsch von den damals auch in Wien tätigen und so hervorragenden Röntgenologen wie *Haudek* und *Holzknecht* bei Patienten mit Mitralfehlern angestellt wurden. Sie konnten mittels Kontrastbreipassagen durch den Oesophagus nachweisen, daß sich der linke Vorhof bei seiner Vergrößerung wie ein Keil zwischen Oesophagus und Aorta schiebt. Der Oesophagus wird ganz nach rechts abgedrängt, ausgebuchtet und komprimiert. Die Veränderungen, die *Haudek* und *Holzknecht* röntgenologisch fanden, sind am besten auf der nebenstehenden Abb. 1 zu ersehen, wie sie in ähnlicher Weise bei einem Sektionsfall von *Kovacs* und *Stoerk* gefunden wurden, wo sich in sehr ausgeprägter Form die Lageveränderung und Abplattung des Oesophagus zeigt, und in diesen extremen Graden schon in vivo durch die Röntgenbilder nachgewiesen wurden.

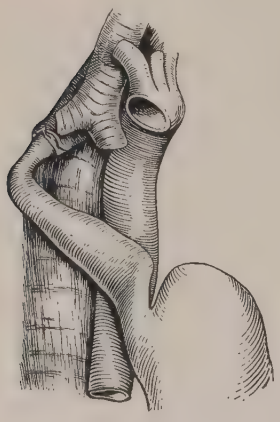


Abb. 1.

Man ist von dieser Untersuchungsmethode der Oesophagusfüllung mit Kontrastbrei bei Mitralfehlern ganz abgekommen, man durchleuchtet jetzt die betreffenden Patienten im schrägen Durchmesser, und die Ausfüllung des Holzknechtschen Raumes wird als Gradmesser für die Vergrößerung des linken Vorhofes angesehen. Immerhin ist eine Kontrastbreipassage ja kein besonderer Eingriff und keine Zumutung für den Kranken, vielleicht wäre es doch lohnend, auch diese Art der Untersuchung wieder aufzunehmen, weil sie die übrigen Methoden der physikalischen Untersuchung sehr zweckmäßig ergänzen kann.

Damit waren diese Untersuchungen aber noch keineswegs erschöpft, sondern wurden weiterhin auch noch durch die Zusammenarbeit mit

Kahler ergänzt, der durch seine endoskpoischen Untersuchungen weitere wertvolle Beiträge zu den Beziehungen zwischen Vergrößerungen des linken Vorhofes und den Bronchien lieferte. Schon überlegungsgemäß war er zu der Überzeugung gekommen, daß man bei starken Vorhofsvergrößerungen auch Veränderungen an den Bronchien finden müsse. Nachdem die Methode der Bronchoskopie von *Kilian* bekannt geworden war, untersuchte *Kahler* 13 Patienten mit Mitralfehlern und konnte dabei regelmäßig feststellen, daß in allen Fällen eine stärkere Spreizung der Bronchien eintritt. Sie verlaufen nicht wie normalerweise schräg nach abwärts, sondern bei starker Vorhofsvergrößerung wird der Winkel zwischen dem linken und rechten Hauptbronchus immer stumpfer, und der linke Hauptbronchus kann sogar eine so starke Abknickung erfahren, daß er in Richtung zur linken Lungenspitze verlagert wird. *Kahler* fand die Verengerung des Bronchiallumens vornehmlich am linken Hauptbronchus, und zwar in seinem vorderen unteren Quadranten, und sah, wie diese Einengung des Bronchiallumens mit den Pulsationen der großen Gefäße rhythmisch noch verstärkt wurde.

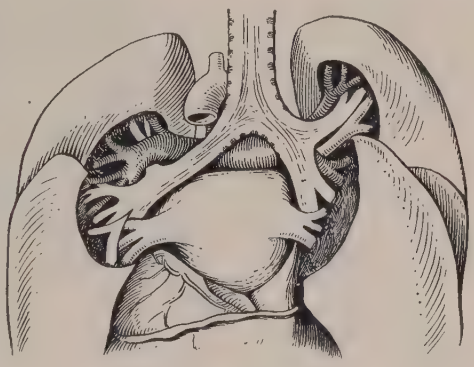


Abb. 2.

Daß vorwiegend und fast ausschließlich der linke Hauptbronchus betroffen wird, ist ohne weiteres verständlich, wenn man sich kurz die topographischen Beziehungen vergegenwärtigt, die an Hand der beiden nebenstehenden Bilder vielleicht am ehesten zu übersehen sind. Das erste Bild entstammt der Publikation von *Kovacs* und *Stoerk*. Man sieht die Organe von der Rückseite, und zwar den unteren Trachealabschnitt mit der Bifurkation und dem Anfangsteil der Hauptbronchien. Der linke Hauptbronchus liegt dem linken Vorhof ziemlich dicht auf und wird nahe seinem Abgangsteil von der Trachea von hinten von der Aorta umgriffen. Die Abb. 3 aus dem Lehrbuch der topographischen Anatomie von *Corning* zeigt die Verhältnisse von vorn. Als sehr wichtig möchte ich die Beziehungen der Arteria pulmonalis zum linken Hauptbronchus hervorheben, die den linken Hauptbronchus auch von vorn her einkreist und zu einer Einengung seines Kalibers führt. Darauf ist bisher wenig aufmerksam gemacht worden, jedoch spielen diese topographisch-anatomischen Lagebeziehungen eine besondere Rolle bei der Frage der Entstehung der Bronchiektasien, worauf von *Duken*

hingewiesen ist. Danach ergibt sich gerade durch diese topographischen Beziehungen eine besondere Disposition des linken Hauptbronchus zu bronchiektatischen Veränderungen. Auf der Abbildung aus dem Corningschen Lehrbuch sieht man fernerhin noch die Beziehungen des linken Nervus recurrens zur Arteria pulmonalis und der Aorta. Auch diese Lagebeziehungen sind sehr wichtig. Schon *Kahler* konnte bei

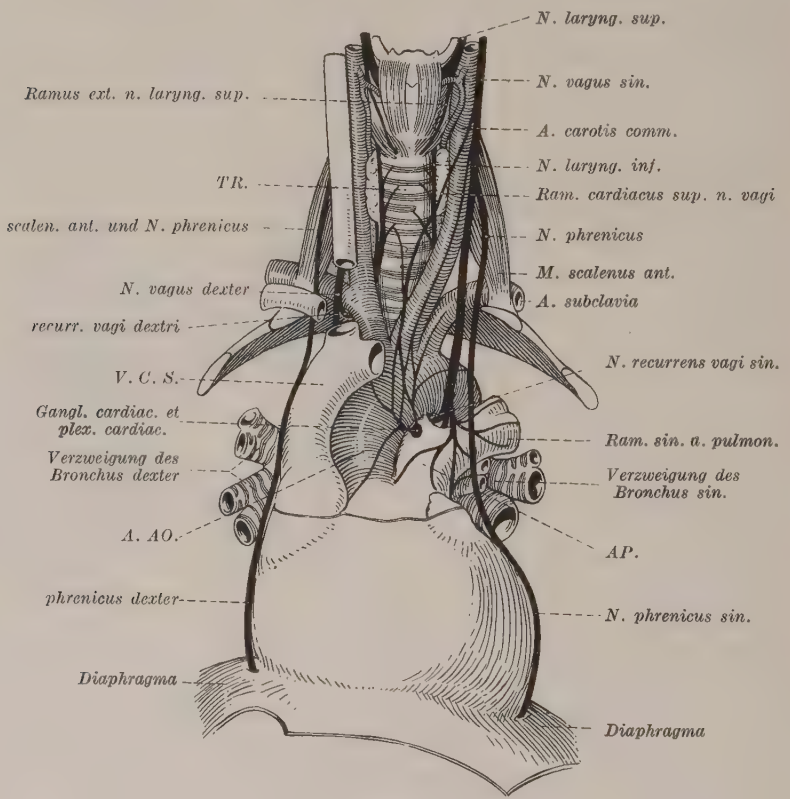


Abb. 3.

drei seiner ersten Untersuchungen bei Patienten mit Mitralfehlern eine linksseitige Recurrenslähmung feststellen, die man in der Regel ja nur bei einem Aortenaneurysma findet, die sich aber auch leicht durch den fortgeleiteten Druck des vergrößerten linken Vorhofes auf den Nervus recurrens erklären läßt. Auf Abb. 2 sieht man noch weiterhin, daß der Raum zwischen den beiden Hauptbronchien vom linken Vorhof eingenommen ist, und daß sie förmlich auf ihm reiten. Zwischen Carina und Dach des linken Vorhofs bleibt ein dreieckiger Raum, in dem ein Stück der Arteria pulmonalis zu sehen ist. Diese Bilder zeigen

sehr anschaulich, daß der linke Hauptbronchus förmlich eingekreist ist, und zwar von vorn durch die Arteria pulmonalis, von hinten durch den linken Vorhof und die Aorta, so daß es verständlich wird, daß jede Vergrößerung des linken Vorhofes in erster Linie zu einer Einengung und Stenose des linken Hauptbronchus führen muß, während der rechte Hauptbronchus einen viel uneingeschränkteren Verlauf hat. Die gemeinsamen und vielseitigen Untersuchungen von *Stoerk* und *Kovacs*, von *Holzknecht* und *Haudek* und von *Kahler* können geradezu als klassisch gelten, und sie können kaum in irgendeiner Weise noch ergänzt werden. Eine Untersuchungsmethode, die sehr naheliegend ist, ist allerdings in nur wenigen Fällen ausgeführt worden, nämlich die Füllung der Bronchiallumina mit Jodipin, wobei ja sicherlich auch in vielen Fällen Veränderungen und Einengungen der Bronchien nachzuweisen gewesen wären. *Duken* konnte bei anderen stenosierenden Bronchialerkrankungen, insbesondere bei Lues und Tuberkulose, sehr schön solche Verengerungen des Bronchiallumens zur Darstellung bringen.

Auf die Ätiologie der Stenosen, die nicht durch eine Vergrößerung des linken Vorhofs bedingt sind, möchte ich nur ganz kurz eingehen. Sie sind in einer umfassenden Arbeit von *Haslinger* erschöpfend dargestellt worden. Um die Ätiologie kurz zu streifen, unterscheidet man neben dem in Frage stehenden Thema Erkrankungen der Luftröhren selbst, und zwar entzündlicher Natur: Bronchitiden, Tuberkulose, Lues, Diphtherie, Influenza, Typhus und Soor, dann angeborene Verengerungen, drittens im Bronchiallumen entstandene gutartige und bösartige Tumoren, außerdem metastatische Geschwülste, Fremdkörper und schließlich Bronchostenosen unter Einwirkung der Nachbarschaftsorgane (Kompressionsstenose), insbesondere von Strumen, Aortenaneurysmen, Verengerung durch Erkrankung der peribronchialen Lymphdrüsen, welcher Art sie auch immer sein mögen (Tuberkulose, Lymphogranulomatose), Mediastinaltumoren, Oesophagusgeschwülste usw. Insbesondere ist eben in dieser Arbeit auch auf das Vorkommen von Verengerung der Bronchialwand durch Vorhofsvergrößerung hingewiesen worden. Interessanterweise wird auch auf Verengerung der Bronchiallumina durch Thymushyperplasie hingewiesen, ein in der Pädiatrie immer noch strittiger Punkt, der aber durch die endoskopischen Untersuchungen zugunsten der Möglichkeit einer Kompression durch den vergrößerten Thymus entschieden wird (*Halsted*, *Cozzolino*, *Jackson*, *Clessin*, zit. nach *Haslinger*). Man findet in der umfassenden Arbeit von *Haslinger* ein ausgedehntes Literaturverzeichnis, in dem auf alle Einzelheiten verwiesen werden kann. In letzter Zeit sind noch von *Gräber* ausgezeichnete röntgenologische Mitteilungen über den Zusammenhang zwischen vergrößertem linken Vorhof und Mediastinalorganen gemacht worden, auf die ich ebenfalls aufmerksam machen möchte.

Es ist eigentlich bei den anatomischen Lagebeziehungen des linken Hauptbronchus zum linken Vorhof verwunderlich, daß man bei Vergrößerungen des linken Vorhofes verhältnismäßig sehr selten auch an den Bronchien klinische Veränderungen nachweisen kann. Schon *Kahler* war bei seinen ersten Untersuchungen aufgefallen, daß die anatomischen Veränderungen sehr häufig sind, jedoch hinter den klinischen Erscheinungen völlig zurücktreten. Vielleicht sollte man aber gerade bei Kindern, deren Bronchien ja sehr viel zarter und in ihrer Wandung nachgiebiger sind als bei Erwachsenen, irgendwelche klinischen Symptome finden können. Die Fälle, in denen klinisch bei Mitralfehlern Bronchostenosen nachgewiesen werden konnten, sind jedoch außerordentlich selten. Auf die Fälle von *King* wie auf den Fall von *Friedreich* wurde schon verwiesen. Dann sind noch einige Fälle von ausländischen Literaturen mitgeteilt worden, so z. B. von *Steele*, während man auch in den speziellen Lehrbüchern über Herzerkrankungen, wie im Handbuch der inneren Medizin und in pathologisch-anatomischen Nachschlagewerken kaum irgendwelche Hinweise findet.

Wir hatten in den letzten Jahren mehrere Kinder mit schweren Herzfehlern in unserer Beobachtung, bei denen wir glauben, daß es durch den vergrößerten linken Vorhof zu einer Einengung und Schädigung des linken Hauptbronchus gekommen ist, und wo sich auch entsprechende klinische Symptome boten. Da einerseits die Tatsache einer Bronchostenose durch Vorhofvergrößerung wenig bekannt ist, man außerdem durch den klinischen Befund zu Fehldiagnosen irregeleitet werden kann, so möchte ich doch an Hand mehrerer Fälle auf diese Zusammenhänge hinweisen.

Um gleich die wichtigsten Symptome der so entstandenen Bronchostenosen vorwegzunehmen, so kann sich links neben der Wirbelsäule, etwa in Höhe des fünften Brustwirbels, also an der Stelle, wo der Hauptbronchus durch die Arteria pulmonalis, den linken Vorhof und Aorta am ehesten eingeengt werden kann, ein bronchiales Atemgeräusch bilden, das sich über den ganzen linken Lungenunterlappen fortleiten kann. Dazu tritt häufig eine verstärkte Bronchophonie, ebenfalls vorwiegend über dem linken Unterlappen, die linke Thoraxseite verschmälert sich infolge der schlechteren Lungendurchlüftung, es kommt zu einer paradoxen Atmung mit Höhertreten des Zwerchfells bei der Inspiration und ebenso zu einem Zurückbleiben der betreffenden Thoraxseite beim Einatmen. Es entstehen also klinische Symptome, wie man sie bei der Pneumonie oder überhaupt infiltrativen Lungenprozessen hat. Von *Friedreich* wurde speziell ein Schwirren über dem linken Hauptbronchus in dem von ihm mitgeteilten Fall angegeben, das ohne weiteres klinisch verständlich ist und die Diagnose sicher erleichtern kann, das wir jedoch in unseren Fällen nicht beobachten

konnten. Jedenfalls kann die Differentialdiagnose bei dem klinischen wie auch röntgenologischen Befund sehr schwer sein, da sich gar nicht selten im Anschluß an die Bronchostenosen auch Lungenatelektasen in dem von dem linken Hauptbronchus versorgten Unterlappen bilden können, die also röntgenologisch eine vollständige Überschattung des Unterlappens nach sich ziehen und die Differentialdiagnose weiterhin erschweren.

Neben den klinischen Symptomen wird als sehr wichtiges charakteristisches röntgenologisches Phänomen bei Bronchostenosen angegeben, daß das Mediastinum im Inspirium nach der erkrankten Seite rückt. Das Zwerchfell tritt höher und führt verringerte respiratorische Bewegungen aus. Diese Phänomene erklären sich daraus, daß bei der Inspiration sich die Lunge nicht mehr dehnt, obwohl ein luftverminderter Raum entsteht und dadurch Zwerchfell wie Mediastinum wie die ganze Thoraxwand bei dem negativ werdenden Druck angesogen werden. Diese Veränderungen finden sich aber nicht nur als Folgen einer Bronchostenose, sondern können auch bei einer Pneumonie eintreten, da sich die Lunge ebenfalls bei der Inspiration nicht mehr zu dehnen vermag. Sichere Schlüsse auf eine Bronchostenose sind daher aus den oben genannten Symptomen nicht zu ziehen.

Um kurz noch auf die weiteren Folgen der Bronchostenosen einzugehen, so können sich, wie oben schon angegeben, Lungenatelektasen bilden; es kann aber auch infolge des erschwerten Exspiriums durch den stenosierten Bronchus und auch bei ventilartigem Verschluß des Bronchus (z. B. bei Fremdkörpern) zu emphysematösen Lungenveränderungen in den von dem betreffenden Bronchus versorgten Lungenpartien kommen. Als Spätfolgen in den atelektatischen Lungen können sich dann fernerhin hinter den Stenosen Bronchiektasen bilden, besonders wenn die atelektatischen Lungenpartien sich chronisch-pneumonisch verändern, wie es z. B. auch bei Stauungslungen der Fall sein kann. Die Entstehungsweise dieser Bronchiektasen ist die gleiche wie bei Stauungslungen und chronischen Pneumonien überhaupt, die Lunge wird unelastisch, sie entfaltet sich trotz des im Thoraxraum entstehenden negativen Druckes nicht mehr, der verminderte Druck pflanzt sich hingegen durch die kompakt gewordene Lunge auf die Bronchien fort, wobei es natürlich zu einer Zugwirkung und Erweiterung der Bronchien kommen muß.

Die Differentialdiagnose kann also äußerst schwierig sein, sie ist aber von entscheidender Bedeutung, da alle weiteren Maßnahmen der Therapie von der richtigen Diagnose abhängen.

Ich möchte von unseren Kindern 2 Fälle herausgreifen, die beide an einem schweren Herzfehler litten, an dem das erste Kind auch gestorben ist. Die Verhältnisse liegen bei diesem Kind verhältnismäßig

einfach, während die Diagnose bei dem zweiten Kind außerordentliche Schwierigkeiten machte.

Hildegard B., die im Alter von $6^1/_4$ Jahren im Juni 1925 erstmalig bei uns aufgenommen wurde, hatte seit einiger Zeit über allgemeine Beschwerden und Herzstiche geklagt. Ich gebe den klinischen Befund und Verlauf nur kurz wieder, soweit er für das Thema wichtig ist. Die Herzgrenzen waren perkutorisch stark verbreitert, der Spitzenstoß war hebend und lag zwei Querfinger außerhalb der Mamillarlinie, es bestand ein ausgesprochener Galopprhythmus und ein starkes gießendes systolisches Geräusch über der Herzspitze und der Mitralis, der II. P.T. war lauter als der II. A.T. R.R. 95/50. Die Bauchorgane zeigten keine Veränderungen. Leber und Milz waren nicht vergrößert, es bestand kein Ascites, keine Ödeme, keine Cyanose. Bei der Durchleuchtung war das Herz extrem groß, der Holzknechtsche Raum war fast vollständig verschattet, das Herz zeigte eine mitrale Konfiguration.

Als Wichtigstes und Auffälligstes fand sich links neben der Wirbelsäule in Höhe des V. Brustwirbels ein sehr lautes bronchiales Atemgeräusch und eine verstärkte Bronchophonie über dem linken Unterlappen, ohne daß weder klinisch (keine Temperaturen, normales Blutbild) noch röntgenologisch ein Anhaltspunkt für das Vorliegen eines infiltrativen Lungenprozesses bestand. Dieser Befund war zunächst für alle überraschend und unerklärlich. Es wurde immer wieder die Frage einer Pneumonie erwogen, auf die das Bronchialatmen vielleicht zurückzuführen sei. Dieser Gedanke wurde durch die Kurzatmigkeit des Kindes und auch den ganzen Gesamteindruck immer wieder bestärkt. Während der perkutorische und auskultatorische Befund bei sehr vielen Kindern mit Pneumonien (nach *Engel* bis 50%) völlig negativ sein kann, pflegt der röntgenologische Befund jedoch nur in seltenen Fällen zu fehlen. Hier bestand aber umgekehrt eine scharfe Diskrepanz zwischen dem starken auskultatorischen Befund und dem negativen Röntgenbefund. Eine Pneumonie schied also mit größter Sicherheit aus. Nachdem gar keine andere Erklärungsmöglichkeit für das Bronchialatmen zu finden war, mußte natürlich daran gedacht werden, daß der vergrößerte linke Vorhof selbst die Ursache für das Bronchialatmen sein könnte. Wir suchten dann die Literatur über derartige Zusammenhänge durch und fanden nur wenige und spärliche Mitteilungen, vor allem war auch in den pädiatrischen Nachschlagewerken nichts darüber zu ersehen.

Da sich also gar keine andere Erklärungsmöglichkeit fand, hielten wir an der Annahme fest, daß der stark vergrößerte linke Vorhof zu einem Druck auf den linken Bronchus geführt habe. Diese Vermutung wurde durch den wechselnden weiteren klinischen Verlauf unbedingt gestützt und gesichert; erst als es gelang, durch eine entsprechende

Herztherapie den Zustand des Kindes allmählich wieder zu bessern, und als das Herz wieder normalere Formen annahm, schwand auch das Bronchialatmen. Das Kind konnte im November 1925 in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Es ging dem Kinde dann 3 Jahre recht gut, aber im November 1928 war eine erneute Aufnahme in der Klinik notwendig, da sich der Zustand des Kindes plötzlich wieder erheblich verschlechtert hatte. Es bestand ein ziemlich starker Ascites, Milz und Leber waren nicht sicher abzugrenzen, über dem Herzen hörte man wieder das laute systolische gießende Geräusch. Vor allem interessierte uns natürlich wieder der Lungenbefund, es zeigte sich nun erneut wieder ein bronchial klingendes Atemgeräusch links neben der Wirbelsäule, besonders stark in Höhe des vierten Brustwirbels, das wieder über den ganzen linken Unterlappen fortgeleitet war. Klinisch ließ sich dieses Mal außerdem eine deutliche, wenn auch nicht ausgesprochene Schallverkürzung über dem linken Unterlappen nachweisen. Röntgenologisch war das Herz wieder extrem vergrößert. Auffällig war jetzt, daß die linke Thoraxseite schmäler war als die rechte und auch weniger durchlüftet wurde. Auch dieses Mal fehlte jegliche Verschattung im linken Unterlappen, die auf eine Lungeninfiltration hingedeutet hätte. Da sich auch dieses Mal sonst gar keine andere Erklärungsmöglichkeit für das Bronchialatmen fand, und die Stärke des Bronchialatmens so deutlich mit dem Herzbefund parallel ging, so glauben wir sicher, daß bei unserem Kinde eine Bronchostenose infolge der abnorm starken Erweiterung des linken Vorhofes bestanden hat.

Es handelt sich bei unserem Kind nicht um einen Einzelfall, sondern wir verfügen über mindestens 6 derartige Fälle in den letzten Jahren. Ich möchte mir die Mitteilung dieser Krankengeschichten ersparen, da sie durchaus das gleiche Bild, wie oben geschildert, ergeben. Sowohl nach dem auskultatorischen wie perkutorischen Befund wie nach dem Gesamteindruck der Kinder mußte man zunächst immer an eine Pneumonie denken. Gegen die Pneumonie sprach nur die Fieberlosigkeit (die bei chronischen Pneumonien allerdings gar nicht selten ist) und der negative Röntgenbefund. Gerade das Fehlen eines Röntgenbefundes bei dem sonst scheinbar sicheren klinischen Bilde einer Pneumonie kann man vielleicht als charakteristisch für durch Vergrößerungen des linken Vorhofes bedingte Bronchostenosen ansprechen. Bronchostenosen anderer Art, die sich langsam entwickeln, also vor allem Kompressionsstenosen, machen nämlich von seiten der Lungen und des Herzens subjektiv gar keine Beschwerden, selbst wenn ein ganzer Lungenlappen dadurch ausgeschaltet wird. Führt jedoch eine Vergrößerung des linken Vorhofes zu einer Bronchostenose, so wird es sich in der Regel um ein sehr schweres Vitium handeln, das mit erheblicher Cyanose, Kurzatmigkeit und beschleunigter Atmung einher-

geht, wo die Stärke der Bronchostenose nur ein Gradmesser für die Stärke der Herzinsuffizienz ist, und sich die Symptome durch die gegenseitige Einwirkung von Stenose und Herzinsuffizienz noch weiter verstärken.

Die Kenntnis dieser Bronchostenosen ist also sehr wichtig und entscheidend, da davon der ganze Behandlungsplan abhängig ist. Nimmt man eine Pneumonie neben einem Vitium an, so gestaltet sich die Therapie und Prognose ganz anders, als wenn es sich um eine Bronchostenose bei einer Vergrößerung des linken Vorhofes handelt, wo man dem Bronchialatmen eine nur untergeordnete Rolle beimessen kann.

Viel schwieriger war die Diagnose bei einem andern Kind, *Helmut F.*, $3^1/_4$ Jahre. Das Kind wurde uns im Januar 1932 mit der Diagnose Kongenitales Vitium cordis und dem Verdacht einer Lungentuberkulose zur Aufnahme eingewiesen. Das Kind hustete seit einem halben Jahr, war immer matter geworden und immer mehr heruntergekommen. Die Mororeaktion war positiv gewesen, Fieber und Auswurf hatten aber nicht bestanden. Die Mutter gab an, daß ihr schon gleich nach der Geburt des Kindes eine starke Pulsation in der Herzgegend aufgefallen sei. Das Kind wurde in einem sehr desolaten Zustande aufgenommen. Es bestand eine hochgradige Dyspnoe und Cyanose, besonders an den Fingern und Füßen. Der Herzspitzenstoß lag weit außerhalb der Mamillarlinie. Man sah eine starke Pulsation, und es bestand ein ausgesprochener Herzbuckel. Über dem Herzen fand sich ein lautes systolisches Geräusch, besonders deutlich über dem Sternum, weniger über der Herzspitze und gar nicht fortgeleitet über der Aorta. Der zweite P.T. war gleich laut wie der zweite A.T. An der Diagnose eines Vitiums, wahrscheinlich konnataler Natur, war also nicht zu zweifeln. Eine spezielle Diagnose über die Art der Mißbildung ist jedoch sehr schwierig, und wir möchten uns auch nicht irgendwie festlegen.

Neben diesem Herzbefund bestand eine erhebliche Schallverkürzung über dem linken Lungenunterlappen, mit bronchialem Atemgeräusch, einzelnen klingenden feinblasigen Rasselgeräuschen, einer verstärkten Bronchophonie links hinten unten und einem besonders lauten bronchialen Atemgeräusch links neben der Wirbelsäule in der Höhe des fünften Brustwirbels. Temperaturen bestanden anfänglich nicht, stiegen aber während der dreitägigen Beobachtung zunächst auf 38,5°, 39,5°, um am letzten Tage wieder auf 38,5° abzufallen. Der Blutstatus ergab eine mäßige Anämie: 70% Hgbl. und 3,82 Millionen Erythrocyten und eine starke Leukocytose: 24000 Leukocyten, darunter Kleine Lymphocyten 9,5%, Große Lymphocyten 5,5%, Monocyten 5%, Stabkernige 9%, Segmentkernige 70%, Eosinophile 1%. Blutsenkung in 2 Stunden 76 mm.

Nach dem Durchleuchtungsbefund war das Herz stark vergrößert und nach links verbreitert. Auf der rechten Lungenseite fand sich eine auffällige Überschattung mit einzelnen kreisrunden Verdichtungen be-

sonders in Hilusnähe, also das typische Bild einer Stauungslunge. Auf der linken Seite projizierte sich in den nach links erheblich verbreiterten Herzschatten (s. Abb. 4) eine noch viel intensivere Verschattung, die den linken Herzrand in den unteren Partien nicht ganz erreicht, ihn nach oben hin aber überschneidet, nach rechts hin jedoch den Herzrand nicht überragt. Drehte man das Kind im schrägen Durchmesser, so zeigte sich, daß der Holzknechtsche Raum fast vollständig verschattet war, und daß die in dem Herzschatten sichtbare weitere Verschattung der linken hinteren Thoraxwand anlag, also dem linken Unterlappen angehörte.

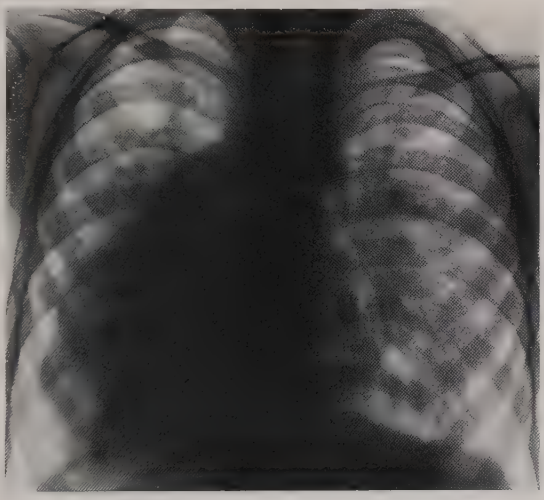


Abb. 4 (seitenverkehrt).

Der klinische Befund: Schallverkürzung, Bronchialatmen, Bronchophonie, klingende, feinblasige Rasselgeräusche, Blutbild und beschleunigte Senkung, wie der röntgenologische Befund mit der kompakten Verschattung im linken Unterlappen schienen sicher für eine Pneumonie neben dem angeborenen dekompensierten Herzfehler zu sprechen. Mit dieser Diagnose ließ sich jedoch nicht der lange fieberlose Verlauf und das erst später eintretende Fieber in Einklang bringen.

Es sind keinerlei Angaben vorhanden, aus denen man hätte schließen können, daß eine croupöse Pneumonie vorausgegangen wäre, die sich vielleicht nicht gelöst hätte. Eine frische Endokarditis ist bei dem langen fieberlosen Verlauf unwahrscheinlich. Obwohl der Moro bei dem erst $3^1/_4$ Jahre alten Kind schon vor einem halben Jahr positiv gewesen war, möchten wir auch eine Tuberkulose, etwa eine käsige Pneumonie oder epituberkulöse Infiltration, die sich lediglich auf den

linken Unterlappen beschränkt hätte, für ausgeschlossen halten, zumal auch trotz des ausgedehnten pneumonischen Befundes niemals Bacillen gefunden werden konnten. Gegen eine käsige Pneumonie sprach auch der weitere klinische Verlauf. Auch eine konfluierende Bronchopneumonie — vielleicht die Folge der sicher bestehenden Stauungslunge — erscheint uns bei der ausschließlichen Lokalisation im linken Unterlappen und dem bis zur Aufnahme in der Klinik fieberfreien Verlauf ebenfalls unwahrscheinlich.

Nach dem Röntgenbild mit der absolut scharflinigen Begrenzung der dichten Verschattung im linken Unterfeld mußten in erster Linie aber folgende Möglichkeiten erwogen werden, daß es sich vielleicht um ein abgekapseltes Exsudat, um Pleuraschwarten oder eine Lungenatelektase handelte. Bei der Punktion, die unter Röntgenkontrolle vorgenommen wurde, durchstieß man ohne Schwierigkeiten den Intercostalraum, Schwarten lagen nicht im Wege, es wurde sofort etwas Blut aspiriert, auch bei mehrfacher Punktion — immer unter Röntgenkontrolle — bekam man niemals Eiter. Die Grenzen der Verschattung umfassen einen Raum, wie er bei infiltrativen Lungenprozessen niemals gefunden wird, auch nach dem Röntgenbild ist eine Pneumonie also sicher auszuschließen. Nachdem also Pleuraschwarten, ein abgekapseltes Exsudat ebenso wie eine Pneumonie nicht in Frage kommen konnten, kam bei der Raumgröße und Lokalisation der Verschattung eigentlich nur noch ein kollabierter Lungenlappen, also eine Lungenatelektase in Betracht. Diese Deutung ist wohl nicht gezwungen und hat um so mehr für sich, als nunmehr der ganze klinische Befund eine einheitliche Klärung erfährt. Bei der starken Vergrößerung des linken Vorhofes ist es mit größter Wahrscheinlichkeit zu einer Drosselung des linken unteren Hauptbronchus gekommen, die zu einer völligen Atelektase des linken Unterlappens geführt hat.

Dafür, daß ausschließlich der linke Unterlappen atelektatisch geworden ist, gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten. Einmal liegt der linke Unterlappenbronchus am nächsten und isoliert dem linken Vorhof auf, nachdem schon der Oberlappenbronchus abgegangen ist, so daß also bei einer linksseitigen Vorhofsvergrößerung in erster Linie der linke Unterlappenbronchus komprimiert wird. Zweitens kann durch den vergrößerten linken Vorhof eine Verlagerung des ganzen Tracheobronchialbaums nach rechts stattfinden. Die Überkreuzung der Aorta mit dem linken Bronchus erfolgt daher an einem distaleren Abschnitt (s. Abb. 2), also auch nachdem der linke Oberlappenbronchus schon abgezweigt ist, so daß also eine Kompression nur des linken Unterlappenbronchus gegen den linken Vorhof durch die Aorta erfolgt.

Wir hatten jetzt Gelegenheit (nach 8 Monaten), das Kind nochmals zu untersuchen. Es geht dem Kinde jetzt unvergleichlich besser,

die Cyanose und Kurzatmigkeit sind geschwunden, das Kind macht einen sehr frischen Eindruck und sieht wieder ganz blühend aus. Die Kurzatmigkeit tritt nur noch bei körperlichen Anstrengungen auf. Auf dem jetzt angefertigten Röntgenbild besteht zwar noch ein sehr deutlicher Stauungshilus, also immer noch die Zeichen einer gewissen Herzdekompensation, aber der Holzknechtsche Raum ist viel freier geworden, und mit den Zeichen der subjektiven und objektiven Besserung ist auch der auskultatorische Befund über den Lungen völlig zurückgegangen und die Verschattung im linken Unterfeld völlig gewichen.

Wären also schon der Verlauf der Erkrankung und auch der geschilderte klinische Befund ein sehr gewichtiges Argument für unsere Deutungsmöglichkeit gewesen, so kommt noch hinzu, daß man auf dem Röntgenbild selbst den Beweis einer Stenose des linken Unterlappenbronchus erbringen kann. Es handelt sich um einen wenig in die Augen springenden, aber sehr entscheidenden Befund, den man auf allen Platten (es wurden vier Aufnahmen von dem Kinde gemacht) erheben konnte. Man sieht nämlich auf allen Röntgenbildern, daß das Lumen des linken Hauptbronchus bei seinem schrägen Verlauf durch den fünften Intercostalraum nach abwärts ganz unvermittelt hier abschneidet, also gerade an der Stelle, die, wie oben geschildert, genau der anatomischen Einklemmungsmöglichkeit des linken Unterlappenbronchus durch den vergrößerten linken Vorhof und die Aorta entspricht.

Ich glaube also hiermit den Schluß erbracht zu haben, daß auch dieser Fall nur so, wie oben geschildert, zu deuten ist, daß keine Pneumonie oder pneumonische Infiltration vorlag, sondern daß das Primäre die Vorhofsvergrößerung war, die zu einer Bronchostenose und daran anschließend zu einer Lungenatelektase geführt hat.

Faßt man das Wichtigste unserer Beobachtungen zusammen, so kann man vielleicht sagen, daß der linke Hauptbronchus infolge seiner anatomischen Lage bei Vergrößerungen des linken Vorhofes sehr leicht gefährdet ist. Die klinischen Erscheinungen treten aber sehr hinter den häufig aufdeckbaren anatomischen Veränderungen zurück (*Kahler*).

Die ersten klinischen Erscheinungen sind Stenosegeräusche über dem linken Hauptbronchus — entsprechend der Lage der besonders gefährdeten Einengungsstelle durch Arteria pulmonalis, Aorta und linken Vorhof —, besonders deutlich über der linken Thoraxseite in Höhe des fünften Brustwirbels dicht neben der Wirbelsäule. Die weiteren Folgen sind schlechtere Durchlüftung des linken Lungenunterlappens, verstärkte Bronchophonie und verkürzter Klopfschall, die rein klinisch das Bild einer pneumonischen Infiltration vortäuschen können, besonders dann, wenn als Folge der Stenose des linken Hauptbronchus eine Atelektase des linken Lungenunterlappens eintritt und so röntgeno-

logisch eine vollständige Verschattung des dann stark verkleinerten linken Unterlappens nach sich zieht.

Starke Vergrößerung des linken Vorhofes und fieberfreier Verlauf sollten daher bei einem scheinbar für eine Pneumonie sprechenden auskultatorischen und perkutorischen Befund immer auch an die Möglichkeit einer Bronchostenose mit ihren sekundären Veränderungen in der Lunge denken lassen, da dadurch die Therapie und Prognose eine ganz andere Wendung erfahren kann. Auf die früheren pathologisch-anatomischen Untersuchungen von *Kovacs* und *Stoerk*, die röntgenologischen Untersuchungen von *Haudek* und *Holzknecht* und die endoskopischen Untersuchungen von *Kahler* wird besonders hingewiesen.

Wenn man diesen mitgeteilten Beobachtungen von anderer, namentlich pädiatrischer Seite bisher wenig Beachtung geschenkt hat, so mag das vielleicht daran liegen, daß man sich mit der Diagnose des dekompensierten Herzens begnügte und der Untersuchung der Lungen weniger Aufmerksamkeit schenkte.

Literaturverzeichnis.

Aßmann, Klinische Röntgendiagnostik. 1929. — *Bergmann-Staehelin*, Handbuch der inneren Medizin **2**, 357 (1914). — *Corning*, Lehrbuch der topographischen Anatomie. 1923. — *Duken*, Die Besonderheiten der röntgenologischen Thoraxdiagnostik im Kindesalter. 1924 — Zur Pathogenese der Bronchiektasen im Kindesalter. Zbl. inn. Med. **47**, 1145 (1926). — *Edens*, Erkrankungen des Herzens. — *Engel*, Pneumonie im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **53**, 213. — *Finkelstein*, Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. 1924. — *Friedreich*, Herzkrankheiten. Virchows spezielle Pathologie und Therapie **5** II, 347. — *Fraenkel*, Bronchostenosen. Dtsch. med. Wschr. **1904**, Nr 21 u. 22. — *Gäbert*, Fortschr. Röntgenstr. **32**, 385 u. 410. — *Glogauer*, Zur Röntgendiagnose der Bronchostenose. Med. Klin. **1925**, 1724. — *Haslinger*, Die organischen Stenosen der unteren Trachealabschnitte und Bronchien. Mschr. Ohrenheilk. **63**, 357, 560, 617, 784. — *Haslinger* u. *Hitzenberger*, Das Mediastinalwandern bei künstlicher Bronchostenose. Wien. klin. Wschr. **1926**. — *Hoffmann*, Krankheiten der Bronchien. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie **13** (1896). — *Ihm*, Zur Frage der Ätiologie der Bronchiektasen. Arch. Kinderheilk. **92**, 170 (1931). — *Kahler*, Bronchostenose bei Vorhofsvergrößerung. Mschr. Ohrenheilk. **1912**. — *Kaufmann*, Spezielle pathologische Anatomie. 9. u. 10. Aufl. 1931. — *Kovacs* u. *Stoerk*, Über das Verhalten des Oesophagus bei Herzvergrößerung. Wien. klin. Wschr. **1910**, 1471. — *Landau* u. *Zack*, Beitrag zur Symptomatologie des großen linken Vorhofes. Med. Klin. **1932**, 546. — *Minkowski*, Die Registrierung der Herzbewegung vom linken Vorhof. Dtsch. med. Wschr. **1906**, 1258. — *Nobel*, Bronchialdrüsentuberkulose und Bronchostenose. Wien. klin. Wschr. **1926**, 1069. — *Reiche*, Akute Bronchostenose. Arch. Kinderheilk. **81** (1924). — *Steele*, Chicago Amer. Heart J. **1928** — *Spalteholz*, Atlas der Anatomie des Menschen. 1914. — *Schinz*, Lehrbuch der Röntgendiagnostik. 1928. — *Stoerk*, Zur Topographie des Mediastinums bei normaler und pathologischer Herzform. Z. klin. Med. **69**, 32 (1909). — *Wahl*, Ein Beitrag zur Pathologie des Herzens. Inaug.-Diss. Würzburg 1857.

Jena, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Marburger Universitäts-Kinderklinik.)

Beiträge zum Krankheitsbild und zur Behandlung des Morbus maculosus Werlhofi.

Von
H. Brühl.

(*Eingegangen am 8. Oktober 1932.*)

I. Zur klinischen Semiotik und zum Problem der Thrombopenie.

In den Jahren 1924—1932 kamen an der Marburger Kinderklinik 35 Patienten mit dem klassischen Bild des Morbus maculosus haemorrhagicus *Werlhofi* (1735) zur Beobachtung. Außer den typischen Hautblutungen von flächenhafter Ausdehnung und den profusen Blutverlusten aus Nase und Mund, Darm- und Genitalschleimhaut war bei fast allen Patienten der Blutplättchenapparat in zahlenmäßiger oder funktioneller Hinsicht gestört. Das Problem der Thrombopenie hat seit den ersten Untersuchungen *Brohms* (Heidelberg 1881) und *Denys'* (1887) eine beherrschende Stellung in der Diskussion der hämorrhagischen Diathesen eingenommen (*Bensaude* und *Rivet*, *Denys*, *Duke*, *E. Frank*, *Glanzmann*, *Hayem*, *Kaznelson*, *E. Kraus*). Durch die Beachtung der Blutplättchenzahlen bei den verschiedensten Purpuraformen wurde die Systematik der Blutungsübel wesentlich gefördert; die Thrombopenie ist in allen Einteilungen ein wichtiger, wenn nicht entscheidender Faktor (*E. Frank*, *Glanzmann*, *Hutinel*, *E. Kraus*, *Opitz*, *v. Pfaundler-Seht*, *Schultz*).

Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen in der klinischen Systematik ist es trotz mannigfacher Untersuchungen umstritten geblieben, wie es zu einer Verminderung der Blutplättchen kommt und welche Rolle sie im einzelnen bei der Entstehung der Blutungen spielt. Einen Beitrag zu diesen Fragen soll auf Grund klinischer Beobachtungen die vorliegende Mitteilung geben.

Das klinische Material.

Das gesamte klinische Material ist in Tab. 1—3 zusammengestellt. Mit *v. Pfaundler-Seht*, *Glanzmann* und *Opitz* unterscheiden wir zwei große Gruppen thrombopenischer Purpura: die essentiellen und die symptomatischen Formen.

Tabelle 1. *Essentielle Thrombopenien.*

Name, Alter, Geschlecht	Familie	Verlaufsform	Dauer	Erscheinungen	Ausg
E. Herbst, 5 J., ♀	Schwester hat thromb. Purp.	Chron. intermittierend	Jeweils einige Tage	Leichte Hautblutungen	Heil
G. Fitzky, 12 J., ♀	Onkel hat Nasenbluten	Desgl.	Letzte Krise 3 Woch.	Leichte Nasen- und Zahnfleischblutungen; Blut im Erbrechen und Stuhl	„
K. Henkel, 10 J., ♀	Großmutter Neigung zu blauen Flecken	„	Letzte Krise 3—4 T.	Leichte Hautblutungen verschiedener Größe	„
A. Herbst, 10 J., ♀	Schwester der E. Herbst (s. oben)	Chron. intermittierend	Jeweils mehrere Tage bis Woch.	Schwere Nasen-, Zahnfleisch- und Hautblutungen jeglicher Größe	„
J. Laucht 13 J., ♂	—	Akut	3 Wochen	Leichte Haut-, schwere Nasen- und Zahnfleischblutungen	„
V. Willber, 3 J., ♀	—	„	6 Tage	Schwere Haut-, Nasen- und Zahnfleischblutungen	„
H. Priemer, 2 J., ♀	—	Chron. intermittierend	Letzte Krise 4 Woch.	Sehr schwere Haut-, Nasen- und Lippenblutung.	„
M. Herbner, 1 J., ♀	Mutter oft Nasenbluten	Akut	16 Tage	Schwere Haut-, äußerst schwere, unstillbare Nasen- und Zahnfleischblutungen	Verb tungs
H. Webelhut 1 J., ♂	—	Akut (fulminant)	5 Tage	Schwere Hautblutungen; kontinuierliche, unstillbare Blutungen aus Nase und Mundschleimhaut	„
A. Hoffmann, 10 J., ♀	—	Akut (fulminant)	8 Tage	Äußerst schwere Haut-, Nasen- und Zahnfleischblutungen; Magen- und Darmblutungen	„

Die I. Gruppe der „essentiellen Thrombopenien" umfaßt die Fälle des idiopathischen Werlhof, des Werlhof im eigentlichen Sinne; bei diesen Patienten war eine greifbare Ursache für das Auftreten des Blutplättchensturzes auch durch Sektion nicht aufzufinden.

Die Fälle sind nach der Schwere des klinischen Bildes geordnet; die Bezeichnung der Verlaufsform ist der *Glanzmannschen* Nomenklatur entlehnt. Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts — 8 Mädchen gegenüber 2 Knaben — entspricht den Angaben in der Literatur (*Dierks, Kretz, Lehndorff, Meulengracht, Meyerstein, Nagy, Ritter*). Die 2 ersten Patienten der Tab. 1 hatten im hämorrhagischen Schube relativ hohe bzw. normale Thrombocytenzahlen (vgl. Tab. 13)

und gehören ebenso wie das Kind A. Herbst (Tab. 10) wahrscheinlich zur Gruppe der familiären Thrombasthenie (*Glanzmann*). Die 3 letzten Patienten zeigten die Werlhof-Diathese in extrem schwerem Grade und verbluteten uns unter den Händen. Die Blutbilder dieser 3 Kinder sprachen mit ihren Leukocytenzahlen von 7600, 13000, 19000 und mit den Regenerationserscheinungen des Erythrocytenapparates von vornherein gegen die Annahme aregeneratorischer Anämien oder aleukieartiger Zustände im Sinne *Franks*. Da leukämische oder septisch-infektiöse Vorgänge durch die Obduktionen mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten, haben wir es bei diesen 3 Fällen mit den sogenannten foudroyanten Formen essentieller Thrombopenie zu tun (*Glanzmann*).

Tabelle 2. *Symptomatische Thrombopenien.*

Grundkrankheit	Zahl	Blutungsverlauf	Todesfälle	Verblutung
Ziegenmilchanämien . . .	7	Davon: 3 Fälle blutungsfrei		
		2 „ ganz leicht		
		1 Fall mittelschwer		
		1 „ schwer	1	1
Progressive Anämien . . .	4	„ 1 „ blutungsfrei		
		1 „ leicht		
		2 Fälle mittelschwer	3	1
Hämolytische Anämie . .	1	1 Fall leicht	—	—
Myeloblasten-Leukämie . .	2	2 Fälle mittelschwer	2	
Agranulocytot. Symptomenkomplex	1	1 Fall äußerst schwer	—	—
Aleukämische Formen der lymph. Leukämie	7	„ 1 „ ganz leicht		
		2 Fälle mittelschwer	7	—
		1 Fall schwer	—	
		3 Fälle sehr schwer	—	4
Akute lymphat. Leukämie	3	„ 2 „ mittelschwer	3	—
		1 Fall sehr schwer	—	1
Streptokokkensepsis . . .	2	2 Fälle äußerst schwer	2	2
Tuberkulose	2	2 „ sehr schwer	1	—
Gesamtzahl	29	25 Blutungsfälle	19	9

In die II. Gruppe der „symptomatischen Thrombopenien" haben wir die „symptomatischen Formen" bei den Erkrankungen der Blutzellenapparate und die „sekundären Werlhofformen" auf infektiös-toxischer Basis (*v. Pfaundler*) aufgenommen; außerdem vier hierher gehörige Fälle mit Thrombopenie ohne jegliches Blutungszeichen. Auf den Unterschied in der Prognose zwischen den essentiellen und den symptomatischen Werlhofformen möchten wir hinweisen. Die Zahl der Todesfälle ist bei den symptomatischen Formen, wohl entsprechend der malignen Grundkrankheit, wesentlich größer (s. Tab. 3).

Tabelle 3. *Gesamtfälle an thrombopenischer Purpura.*

Diagnose	Anzahl der Fälle	Todesfälle
Essentielle thrombopenische Purpura (Werlhof)	10	3
Symptomatische thrombopenische Purpura . . .	25 (29)	19
Gesamtzahl	35 (39)	22

Wenn man die Zusammenstellung unserer Patienten in den bisherigen Tabellen überblickt, so lassen sich für die Frage, wie es zu einer Thrombocytenverminderung kommt, folgende Möglichkeiten entnehmen:

1. Die anatomische Vernichtung der Plättchenbildungsstätten im Knochenmark (Megakaryocyten *Wright*) durch myeloische und lymphatische Wucherungen.

2. Das Versagen der Plättchenbildung im Zusammenhang mit Störungen der Erythro- und Leukopoese; bei den infektiös-toxischen Zuständen kann diese Alteration der Knochenmarkstätigkeit als Erschöpfungszustand in der Infektionsabwehr oder als Folge direkter Toxinwirkung aufgefaßt werden; bei den progressiven „aplastischen" Anämien werden in der Literatur Ermüdungszustände (*Naegeli, Pappenheim, Türk*), angeborene Regenerationsschwäche der Bildungsstätten (*Kretz*) oder eine „primäre Marktoxikose" (*E. Frank, Kleinschmidt*) angenommen.

3. Die hämolytische Anämie mit Milzschwellung legt den Analogieschluß eines vermehrten Thrombocytenunterganges im Reticuloendothel der Milz nahe (Thrombocytolyse *Kaznelson*), wie er physiologischerweise von *Benecke, Bernhardt, Cori, Eylenburg, Gorke, Kaznelson* und *Seeliger* vorausgesetzt wird. Die Erfolge der Milzexstirpation bei der thrombopenischen Purpura werden von *Kaznelson* mit einem Fortfall dieser Thrombocytolyse gedeutet.

4. In der Pathogenese der essentiellen Thrombopenie sind die unter 2 und 3 angeführten Gesichtspunkte maßgebend (*Frank, Glanzmann, Kaznelson*). Außerdem steht die Frage der innersekretorischen Störung zur Diskussion. Manche Autoren wollen die Wirkung der Milz als hormonale oder toxische Fernwirkung auf das Knochenmark auffassen, die zu einer Herabsetzung der Thrombocytenproduktion führt („Hypersplenisation" *Frank, Hirschfeld* und *Klemperer, Kretz*). Auch an ovarielle Einflüsse hat man gedacht, da sowohl Thrombocytenverminderung während der Menses, wie Aufhören kindlicher Thrombopenien in der Pubertät beobachtet worden sind (*Castro Freire*).

Vergleich von klinischen Blutbefunden mit Knochenmarkssektionen.

Während wir auf Grund unseres Materials über die Wirkung der Splenektomie nichts aussagen können, war es uns in 5 Fällen möglich,

die Blutbefunde während der Erkrankung den Ergebnissen der Knochenmarkssektionen gegenüberzustellen; die Obduktionen wurden im Pathologischen Institut der Universität Marburg ausgeführt. Herrn Prof. *Versé* möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung der Protokolle ergebenst danken.

Von diesen 5 Fällen (Tab. 4 und 12) zeigte allein Kind Dörr — Streptokokkensepsis mit schwerster, foudroyant verlaufender hämorrhagischer Aleukie und Thrombopenie von 6540 — den erwarteten Befund einer Karyolyse und hyalinen Entartung der Megakaryocyten in einem erlahmenden, zellarmen Knochenmark (vgl. *Seeliger*, *Frank*).

In einem zweiten ebenso schweren Blutungsfall (Kind Rind postscarlatinöse Sepsis) mit 4400 Thrombocyten war dagegen das Knochenmark ohne die geringste histologische Besonderheit. Das gleiche bei einer schweren konstitutionellen Anämie (Kind Triesch) mit geringer Neigung zu ergiebiger Regeneration und zeitweiligen Thrombocytenzahlen von 37000 im strömenden Blute.

Bei zwei weiteren Fällen wurde sogar das Mark im Zustande gesteigerter Tätigkeit gefunden, reich an Megakaryocyten und Zellen aller Arten, im Gegensatz zu den Befunden des strömenden Blutes von 21600 bzw. 12000 Plättchen (Kinder Peter und Hillberger).

Bei 2 Fällen essentieller Thrombopenie war aus äußeren Gründen die Knochenmarkssektion nicht durchführbar.

Die Ansichten der pathologisch-anatomischen Literatur sind zum Teil uneinheitlich. Bei den Thrombopenien im Verlauf destruktiver Knochenmarksprozesse, aplastischer Anämien und Leukämien wird eine Herabsetzung der Megakaryocytenzahlen angegeben (*Frank*, *Sternberg*, *Herzog* und *Roscher*). Im Knochenmark essentieller Thrombopenien wurden — mit einigen Ausnahmen (*Lautier*, *Oberling* und *Worringer*) — die Megakaryocyten in reichlicher Menge vorgefunden (*Förster*, *Frank*, *Kaznelson*, *Sternberg*). Diese an Zahl nicht verminderten Knochenmarksriesenzellen sollen aber eine charakteristische degenerative Veränderung ihrer Zellstruktur zeigen (*Kretz*, *Lautier*, *Oberling* und *Worringer*, *Seeliger*, *Stern* und *Hartmann*), werden jedoch von manchen Autoren als völlig normal geschildert (*Gerlach*, *Herzog* und *Rocher*, *Kaznelson* und *Weiner*, *Kretz*, *Sternberg*).

Gerlach hat kürzlich auf die häufige Inkongruenz hingewiesen, die zwischen den Thrombocytenzahlen des strömenden Blutes und den später erhobenen Knochenmarksbefunden aufgedeckt wird. Soweit die Schwierigkeiten der histologischen Beurteilung es zulassen, betrachtet *Gerlach* die Bildungsstätten und Bildungselemente der Plättchen als intakt; er möchte daraus schließen, daß die Ausschwemmung der Thrombocyten in das Blut irgendwie gestört ist. *Die Gegenüberstellung von Knochenmarksbefunden und klinischen Thrombocytenzahlen unserer*

Tabelle 4. *Befunde des strömenden Blutes und des Knochenmarkes.*

Name, Diagnose	Kasuistik	Blutbefunde			Obduktionsbefund
		Thrombocyten	rotes Blutbild	weißes Blutbild	
Luise Dörr, Streptokokkensep. $2^1/_2$ Jahre	Eitrig. Kopfgneis. Plötzl. Auftreten v. Fieber (40°) u. äußerst starken Blutungen der Haut, Nase, Mund u. Darm. Tod am 8. Tag (18. I. 1930)	17. I. 1930 6540	Hbg. 45% Ery. 2,18 Mil. F. I. = 1,0 Anisocytose Poikilocytose Polychromasie	Leuk. 1600 Stab. 2% Segm. 6% Lymph. 92%	Fettmark mit s spärlichem Zell halt, keine lapptkernige Z len oder deutl granulierte F men. Karyolys d. Knochenmar riesenzellen
Erika Rind, $3^1/_2$ Jahre, Hämolyt. Streptokokkensepsis nach Scharlach	Am 9. Tage eines typisch. Scharlachs Auftreten von Werlhofblutungen. 10. II. 1930 Aufnahme. Äußerst starke Blutungen der Haut u. sämtlicher Schleimhäute. Foudroyanter Verlauf. Tod am 20. II. 1930.	10. II. 30 4400	Hbg. 55% Ery. 2,2 Mill. F. I. = 1,25 Erythrobl. 8% Lymphobl. 1% Megalbl. 2% Anisocytose Poikilocytose Polychromasie	Leuk. 10400 Eos. 2% Bas. 11% Myel. 4% Jug. 8% Stab. 22% Segm. 23% Lymph. 30% Mon. 9%	Knochenmark v kommen norm Blutkultur: hä lyt. Streptoko
		14. II. 30 9000	Hbg. 35% Ery. 1,82 Lymphobl. 1% Megalobl. 2% Erythrobl. 14% Normobl. 7% —	Leuk. 6600 Eos. 4% Myel. 11% Myel. 19% Jug. 5% Segm. 1% Lymph. 69% Mono. 2%	
Werner Triesch 1 Jahr 7 Monate. Konstitut. progress. Anämie	Blässe, Lebertumor, Ödeme. Trotz sehr oft wiederholter Bluttransfusionen sehr schlechte Fortschritte im Nov. und Dez. 1929	15. XI. 29	Hbg. 40% Ery. 2,8 Mill. Anisocytose Polychromasie Normoblasten	Leuk. 3600 Segm. 24% Lymph. 75% Mono. 1% Plasma 2%	Knochenmark ob histologische sonderheiten
		18. I. 30 285000	Hbg. 70% Ery. 3,28 Mill. Megalobl. 1% Normobl. 12% —	Leuk. 8800 Eos. 3% Segm. 40% Lymph. 52% Mono. 5%	
	31. III. 1930 Leichte Schleimhautblutungen	36680	Hbg. 55% Ery. 2,29 Mill.	— —	
	31. IV. 1930 Streptokokkensepsis mit hämorrhagischem Exanthem Tod am 3.V. 1930	23. IV. 30 222000	Hbg. 58% Ery. 3,7 Mill. Normobl. 7% Basoph. Tüpflg. — — —	Leuk. 3520 Eos. 1% Myel. 2% Jug. 9% Stab. 11% Segm. 20% Lymph. 55%	

Tabelle 4 (Fortsetzung).

Name, Diagnose	Kasuistik	Blutbefunde			Obduktionsbefunde
		Thrombocyten	rotes Blutbild	weißes Blutbild	
aria Peter, 11 Monate. Ziegenmilch- anämie	8 Mon. lang 1250 g Ziegenmilch pro die. Große Blässe, Milz- u. Lebertumor	20. I. 30	Hbg. 21% Ery. 0,69 Mill. Normobl. 4% Vitalgr. 18‰ —	Leuk. 14000 Bas. 1% Myel. 1% Jug. 1% Stab. 2% Segm. 15% Lymph. 77% Mono. 3%	Knochenmark überall intensiv rot, sehr tätig und zellreich (Myeloblast., Myelocyten, sonstige myeloische Vorstufen, eosinophile Zellen, Knochenmarksriesenzellen)
	Bronchopneumonie. Zahlr. typ. Werlhofblutungen d. Haut	16. II. 30 21600	— — —	— —	
	Neue Blutungen Dekomposition Tod am 21. II. 1931	20. II. 30 30000	Hbg. 29% Ery. 1,21 Mill. Anisocytose Poikilocytose Normobl. 24% Megalobl. 12% —	Leuk. 24000 Eos. 7% Bas. 1% Myel. 4% Stab. 6% Segm. 15% Lymph. 53% Mono 4%	Große symmetrische Knochenauftreibungen um die große Fontanelle, welche sich histologisch als subperiostale Blutbildungsherde erweisen
hann Hilerger, $^1/_2$ Jahre. leukäm. orm der ymphat. (?) eukämie	Seit 3 Monaten Beschwerden. Gelegentlich Nasenbluten. Allgem. Drüsenschwellungen. Leber u. Milz o. B. Starke Blutung der der Haut und Nase	4. VIII. 26 12000	Hbg. 18% Ery. 1,2 Mill. Anisocytose Polychromasie Normobl. 4% —	Leuk. 4800 Myel. 1% Jug. 3% Stab. 7% Segm. 11% Lymph. 77%	Knochenmark: Rötliche u. gelbliche Partien durcheinander gewürfelt. Daniederliegen der Erythropoese. Starke Myelopoese mit vielen Myeloblasten und Myelocyten, auffallend viel Megakaryocyten
	Blutungsfrei v. 6. bis 11. VIII. 1926 Tod am 17. VIII. 1926	10. VIII. 26 12000	Hbg. 20% Ery. 1,22 Mill. Normobl. 2% Anisocytose Polychromasie — — — —	Leuk. 9200 Eos. 1% Bas. 1% Myel. 1% Jug. 6% Stab. 6% Segm. 8% Lymph. 73% Gr. Lymph. 4%	

5 Fälle zeigt 4mal diese Inkongruenz. Bemerkenswerterweise muß der Übertritt aus dem Knochenmark in das strömende Blut nur für die Thrombocyten gehemmt gewesen sein; denn die Elemente der erythropoetischen und myeloischen Reihe zeigten klinisch und pathologisch-anatomisch völlig gleichsinniges Verhalten (s. Tab. 4)[1].

Dieser Befund der Inkongruenz zwischen Thrombopenie des strömenden Blutes und normaler bzw. erhöhter Tätigkeit der Bildungsstätten im Knochenmark zwingt entweder zur Annahme einer Ausschwemmungsstörung im Sinne von *Gerlach* oder der von *Kaznelson* vertretenen These des vermehrten Plättchenzerfalles in der Milz. Während für eine Erklärung der Grenzsperrung im Knochenmark exakte klinische und experimentelle Beobachtungen fehlen, haben *Beneke*, *Cori*, *Eylenburg*, *Kaznelson* in vielen Fällen eine — nicht unwidersprochen gebliebene (*Frank*, *Seeliger*, *Steinbrink*) — Thrombocytenanreicherung in der Milz histologisch nachweisen können. Unsere Befunde lassen beide Möglichkeiten zu. Der Grad der Plättchenzerstörung in der Milz und das Maß ihrer Neubildung bzw. Ausschwemmung aus dem Knochenmark würden die Thrombocytenzahl des strömenden Blutes regulieren. Bei Störung dieses Gleichgewichtes treten die bekannten Zustände der Thrombopenie in Erscheinung.

Die Bewertung der morphologischen und physikalischen Blutbefunde.

Die Tab. 5—13 sollen zur Diskussion der Frage dienen, in welchem Zusammenhang die verschiedenen morphologischen und physikalischen Blutbefunde mit der Blutungsbereitschaft stehen, welchen Wert sie für die Diagnose und Pathogenese besitzen.

1. Der *positive* Ausfall des Stauungsphänomens nach *Rumpel-Leede* (R-L) wird trotz gelegentlicher Abweichungen (*Opitz*) als konstantes klinisches Zeichen der thrombopenischen Purpura angegeben (*Duke*, *Frank*, *Baar-Stransky*, *Opitz*). Dieses Ergebnis muß in seiner Bewertung sehr eingeschränkt werden; denn positive R-L-Phänomene finden sich zu 50% bei erwachsenen Kliniksinsassen (*Schour*), zu fast 70% im 1. bis 6. Lebensjahr (*Kleinschmidt*). Unter unseren 28 Prüfungen fanden wir in der Werlhof-Attacke 7mal negativen Ausfall des Stauungsversuches, was den Kleinschmidtschen Normalzahlen entsprechen würde. Zudem besteht zwischen Werlhof-Diathese und R-L-Phänomen kein sinnvoller Kausalzusammenhang; für einen Parallelismus im Stärkegrade gibt es keine Regel (Tab. 5).

Auf Fehlerquellen in der Methodik selbst kann hier nur verwiesen werden: Trotz der größten Bemühung gelingt es nie, gleiche quantitative Druckverhältnisse zu schaffen; infolgedessen müssen mit Notwendigkeit jedesmal die Durchblutung, O_2-Versorgung, CO_2-Anhäufung variieren. Die hiermit verbundenen Störungen im physikalisch-chemischen Gleichgewicht des Blutes wirken ihrerseits in verschiedenem Grade auf die Capillarweite und den Zustand der Capillar-

[1] Solche Ausschwemmungsstörungen für einzelne Knochenmarkselemente sind gelegentlich auch bei Agranulocytose vermutet worden (*Bock* und *Wiede*, *David*, *Jagic* und *Spengler*).

Tabelle 5.

Name	Grad der Werlhof-diathese	Rumpel-Leede
Schade	Äußerst schwer	+
Rind	Desgl.	+++
Priemer	Sehr schwer	+
Hillberger	Schwer	+
Schmidt	Mittelschwer	+
Pfeifer	„	++
Knolle	Ganz leicht	+
Henkel	Desgl.	0

wandungen ein (*Atzler, Gellhorn*). Einheitlichere Ergebnisse erwarten wir von der Saugglockenmethode nach *Hecht*, die mit quantitativen Druckverhältnissen zu arbeiten gestattet. Es wird hier der Minimaldruck ermittelt, der nach 1 Minute eben petechiale Hautblutungen auftreten läßt. Auf einzelne Beobachtungen kommen wir später zu sprechen.

2. *Verlängerte Blutungszeit* gilt als eines der hämatologischen Hauptkriterien des Morbus Werlhof (*Baar-Stransky, Frank, Glanzmann, Kretz, Opitz*) und ist oftmals in die pathogenetische Deutung der Diathese einbezogen worden. Demgegenüber muß betont werden, daß Neigung zu Spontanblutungen und Neigung zu traumatischer Läsionsblutung (geprüft nach *Duke*) prinzipiell zu trennen sind. Unter 43 Prüfungen im Werlhofschub zeigte sich die Blutungszeit 19mal völlig normal, andererseits war sie unter 27 Prüfungen im blutungsfreien Intervall 4mal erheblich verlängert. Diese Disordination beider Blutungsarten beweist, daß ein Kausalnexus zwischen ihnen fehlt, daß *Blutung und Blutstillung beim verletzten Capillargefäß sich anders vollziehen müssen als bei den Spontanblutungen.*

Tabelle 6.

Name	Grad der Spontan-blutung	Blutungszeit in Min.
Flach	Mittelschwer	1
A. Herbst	Stark	5
Laucht	Schwer	$5^1/_2$
Dörr	Äußerst schwer	Nicht verlängert
Amsterdam	Schwer	Normal
Henkel	Leicht	7
Gottmüller	Gering	>20
Kohlberger	Frei	>30
Kisselbach	Frei	>30
Fitzky	Leicht	>40
Laucht	Frei	Sehr verlängert

Die Aufreihung der Tab. 6 läßt keine sinnvolle Deutung zu. Völlig widersprechendes Verhalten zeigt beispielsweise im steten Wechsel die

Kasuistik *Herbst* (Tab. 10). Einzelheiten der Erklärung s. unter 3 und 4.

3. Von den 3 Capillarphänomenen: Petechiale Spontanblutungen, positiver R-L und verlängerte Blutungszeit sind nur die zwei ersten im gewissen Grade koordiniert. Petechien und Stauungsversuch zeigten in 34 Fällen 23mal gleichsinniges Verhalten; diese Zuordnung wird dadurch verständlich, daß — mit den erwähnten Einschränkungen bezüglich des Stauungsversuches — diese beiden Phänomene mit einer *verminderten Kohäsion der Capillarwandung* in Zusammenhang gebracht werden können. Die Störung der *Capillarcontractilität*, wie sie in der verlängerten Blutungszeit zum Ausdruck kommt, ist aber davon weitgehend unabhängig. Ein teilweise gegensinniges Verhalten der 3 Faktoren zeigt Tab. 7.

Tabelle 7.

Name	Petechien	Rumpel/Leede	Blutungszeit (n. *Duke*) Min.
Rind	Massenhaft	+++	30
Priemer	Zahlreich	+	60
Stark	„	+	30
„	„	—	5
Henkel	Leicht	—	7
Schulte	Ganz gering	+	Normal
Fitzky	—	+	>40
Knolle	—	+	>20
Kisselbach	—	±	Stark verlängert
Gottmüller	—	±	30
Laucht	—	—	>20

4. Eine Betrachtung der Tab. 10—13 lehrt, daß kein Zusammenhang besteht zwischen *Thrombocytenzahl* und den genannten Capillarerscheinungen. Das Auftreten von Petechien ist nicht an die Schwankungen der Plättchenzahlen gebunden; *ein strenger Parallelismus zwischen Thrombocytenzahl und Ausfall des Stauungsphänomens, wie Duke und Frank annehmen, muß nach unserem Material abgelehnt werden* (ebenso *Opitz* und *Schober*). *Völlige Unabhängigkeit zeigt vor allem die capilläre Blutungszeit* (ebenso *Roskam*): Man findet normale Blutungszeiten bei herabgesetzten oder normalen Thrombocyten (Tab. 12), verlängerte Blutungszeiten bei völlig normalen Plättchenwerten (Tab. 13). Hierher gehören auch die Kinder Kohlberger und Laucht; beide Kinder befanden sich im Heilungsstadium und waren frei von Spontanblutungen. Dabei zeigte Kind

Kohlberger 93000 Thrombocyten; Blutungszeit 30 Minuten; Gerinnungszeit 3 Minuten (vgl. Tab. 13).

Laucht 194000 Thrombocyten; Blutungszeit sehr verlängert; Rumpel-Leede negativ (vgl. Tab. 12).

Solche Fälle beweisen, daß die *Blutstillung des traumatisch eröffneten Gefäßes in erster Linie der Wandcontractilität* zuzuschreiben ist und der Thrombusbildung nur untergeordnete Bedeutung zukommt (ebenso *Bernuth, Heimberger, Leschke, Magnus, Morawitz, O. Müller, Roskam* entgegen *Bizzozzero, Hayem, Aschoff*). Damit wird auch verständlich, daß die Blutungszeiten bei ein und demselben Patienten an verschiedenen Körperpartien erheblich differieren können (*Frank, Roskam, Schönberger*). Bei dem Knaben Kisselbach betrug die Blutungszeit am Ohrläppchen 30 Minuten, an der Fingerbeere war sie normal. Den Unterschied können wir in diesem Fall mit der verschiedenen Schneppertiefe erklären, da die Läsion der tiefen Hautplexus länger nachblutete als die Verletzung der oberflächlichsten Capillaren. Für die einzelnen Körperregionen wird ein unterschiedliches Verhalten der Capillaren im Kontraktionszustand und in der Contractilität angenommen (*Krogh, Frank*). Wir müssen in unserem Falle dies auch für die verschieden tiefen Capillarplexus annehmen. *Die Beobachtung von Leschke und Wittkower, daß trotz Werlhofdiathese die tiefen Gefäße nach Operationen nicht nachbluten sollen, können wir nicht bestätigen.* Wir sahen regelmäßig ein Nachbluten aus den Venaesectio-Wunden und Entstehen riesiger Hämatome.

5. Die *Gerinnungszeit*, meist im Capillarblut nach *Sahli-Fonio* geprüft, zeigte, wie bekannt, die normalen Werte zwischen 5 Minuten (Beginn) und 13 Minuten (Ende), unabhängig von der Schwere der Werlhofblutungen. Bemerkenswerterweise besteht kein Parallelismus zwischen Thrombocytenzahl und Gerinnungszeit; es ist möglich, daß bei dem Schnepperstich Thrombokinase (Cytozym) aus den Gewebszellen abgegeben wurde und die mangelnde Thrombocyten-Thrombokinase ersetzt hat (*Kottmann* und *Lidsky*). Da jedoch auch die Gerinnungsprüfungen des Venenblutes trotz bestehender Thrombopenie Normalwerte um 15 Minuten ergaben (Kohlberger, Herbst, Schade), muß man den Blutplättchen für den Gerinnungsvorgang — zum mindesten in vitro — geringere Bedeutung zumessen (*Morawitz*).

6. Für den Zusammenhang von Thrombocytenzahl und Spontanblutungen bei Werlhof hat *Frank* eine *kritische Thrombocytengrenze* zwischen 30000 und 35000 angegeben. Wenn wir daraufhin unser Material zahlenmäßig zusammenstellen, so ergeben sich bei 124 Untersuchungen 34 Ausnahmen (s. Tab. 8).

In der hämatologischen Literatur finden sich ebenfalls zahlreiche experimentelle und klinische Angaben, die einem Zusammenhang von Thrombocyten und Werlhofdiathese widersprechen; meist sind es blutungsfreie Zustände bei extrem niedrigen Thrombocytenzahlen. Auf Grund solcher Beobachtungen wurde die Bedeutung der Thrombopenie für die Pathogenese des Morbus Werlhof von vielen Autoren

Tabelle 8. *Die kritische Thrombocytengrenze.*

Thrombocytenzahlen	unter 35000		über 35000		Gesamtergebnis
Gesamtuntersuchungen .	57		67		124
Regel. . . .	36mal Blutungen	bei 23 Patienten	54mal blutungsfrei	bei 18 Patienten	90mal (Regel)
Ausnahme. .	21mal blutungsfrei	bei 8 Patienten	13mal Blutungen	bei 9 Patienten	34mal (Ausnahme)

abgelehnt (*Klinger* und *Stahl, Lehndorf, Leschke, Morawitz, Nagy, Roskam, Schilling, Schittenhelm, M. B. Schmidt*).

Wenn man nun im einzelnen dem zahlenmäßigen Verhalten der Thrombocyten und dem Schweregrad der Blutungen nachgeht, stößt man auf weitere Diskrepanzen [s. die Kinder Hillberger und Schade (Tab. 12), Herbst (Tab. 10), Amsterdam (Tab. 11)]. Von Priemer, Kohlberger und Schulte seien auszugsweise folgende Daten wiedergegeben:

Priemer (essentielle Thrombopenie).

23. VIII. 1929. Sehr schwere Haut- und Schleimhautblutgn. 18320 Thrombocyt.
29. VIII. 1929. Schwere Blutungen . . . . . 10950 „
6. XI. 1929. Blutungsfrei . . . . . 8880 „

Kohlberger (symptomatische Thrombopenie bei Tuberkulose).

13. VIII. 1931. Sehr schwere Haut-, Schleimhaut- und Nierenblutungen. 88000 Thrombocyten; Blutungszeit $15^1/_2$ Minuten; Gerinnungszeit cap. 11 Minuten.
19. VIII. 1931. Blutungsfrei. 93000 Thrombocyten; Blutungszeit 30 Minuten; Gerinnungszeit cap. 3 Minuten.

Schulte (hämolytische Anämie).

29. X. 1928. Blutungsfrei. 109200 Thrombocyten; R-L —; Blutungszeit normal; Gerinnungszeit 4 Minuten.
14. V. 1929. Zahlreiche Suffusionen, Sugillat. und Petechien. 109000 Thrombocyten; R-L +; Blutungszeit normal; Gerinnungszeit 6 Minuten.

Zwischen Thrombocytenzahl und Blutungsbereitschaft ist also ein direkter sinnvoller Zusammenhang nicht zu erkennen.

7. *Zwischen Spontanblutungen und fehlender Blutkuchenretraktion* (*Hayem, Bensaude*) *besteht eine strenge Koordination.*

Die Retraktion wurde bei 21 Werlhoffällen geprüft.

17mal fehlte sie vollkommen
3 „ war sie äußerst ungenügend (Tab. 12; Herbst, Tab. 10).
1 „ war sie vorhanden (Tab. 12).

Bei diesen 21 Fällen bestanden stets Werlhofblutungen der verschiedensten Schwere, auch dort, wo die Retraktion gut oder ungenügend vorhanden war (Tab. 12: Hoffmann, Amsterdam, Forkel). In 2 Fällen (Kisselbach und Schade) waren trotz völlig fehlender Retrak-

tion keine Blutungen vorhanden; bei Kind Herbst fanden wir ebenfalls 1mal ungenügende Retraktion in blutungsfreiem Intervall.

8. In den Beziehungen zwischen Thrombocytenzahl und Retraktion soll nach *Opitz* und *Schober* die *kritische Thrombocytengrenze bei 45000 Plättchen* liegen. Wir können, soweit unser Material ausreicht, diese Regel bestätigen. Bei unseren 21 Werlhoffällen sahen wir *6 Ausnahmen:* 4mal fanden wir vorhandene oder leicht abgeschwächte Retraktion bei Werten unter 45000 (Hoffmann, Tab. 12; Herbst, Tab. 10); ja einmal sogar bei 0 Thrombocyten (Amsterdam, Tab. 11); aber auch völlig fehlende Retraktion bei 88000 (Kohlberger, Tab. 13) und 114000 Plättchen (Schade), ein Zahlengebiet, in dem nach *Opitz* normale oder höchstens leicht abgeschwächte Retraktionsfähigkeit vorkommen soll.

Opitz erklärt die trotz stark verminderter Plättchenzahl ausnahmsweise auftretende Retraktion mit einer gleichzeitigen Herabsetzung der Erythrocyten, indem die geringe Zellzahl der Serumauspressung geringen Widerstand leisten soll. Für manche Fälle nimmt er sogar eine Leistungssteigerung der Plättchen an. Bei den angeführten 4 Fällen unseres Materials bestanden niemals so hochgradige Anämien, wie sie *Opitz* angibt, in 3 Fällen Erythrocytenwerte von 3, 3,5 und 4,14 Millionen, einmal Zahlen von 1,58 Millionen.

Ein Fehlen der Blutkuchenretraktion trotz hoher Plättchenzahlen sahen wir außer in den 2 genannten Werlhoffällen (Kohlberger und Schade) auch in 3 Fällen von angeborener *Gallengangsatresie.* Wir geben die Kasuistik in Tab. 9.

Wie man sieht, war in allen 3 Fällen die Vorbedingung für die Retraktion erfüllt: Wenn auch zum Teil verzögert, so trat doch schließlich überall eine Gerinnung ein; dementsprechend war auch bei dem 2. Patienten das Fibrinogen in normaler Menge von 0,4% vorhanden. Dagegen war das Fibrinfermentsystem nachweislich geschwächt, die Gerinnung trat daher frühestens erst nach einer halben Stunde ein; bei Zunahme des Ikterus wurde diese noch weiter herausgeschoben. Die Gerinnungsverzögerung durch Anstieg der gallensauren Alkalien über die Grenze von 0,24% ist durch *Petrén* bekanntgeworden. Im Falle des leichten Ikterus (3) ist diese Grenze sicher noch nicht erreicht und darum der Gerinnungsmechanismus auch zeitlich nicht gestört; die Retraktion ist dagegen schon alteriert und kommt trotz der hohen Thrombocytenzahlen — wie in den beiden anderen Fällen auch — nicht zur Vollendung. Ob sich von hier aus weitere Erkenntnisse über das Wesen der Retraktion gewinnen lassen, sollen spätere Experimente zeigen.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Die Capillarphänomene der Blutungszeit und des Stauungsversuches nach *Rumpel-Leede* haben ebenso wie die Thrombopenie vorwiegend klinisch-diagnostische Bedeutung im Rahmen des Gesamtbildes. Zur Erkenntnis pathogenetischer Zusammenhänge können sie bei dem Befund zahlreicher Diskrepanzen nicht dienen.

Tabelle 9. *Gallengangsatresien.*

Name	Kasuistik	Thrombocyten	Blutungszeit	Gerinnzeit	Retraktion	Rum Le
M. Kuhli, geb. 26. V. 1929 Klinik: 9. bis 11. VI. 1929	5. Lebenstag: Achol. Stühle 8. „ : Starker Ikterus 13. „ : Parenchymatöse Nabelblutung Diese sehr stark bei der Aufnahme. Stuhl: acholisch, Ubg. negativ HgCl-Probe neg. Urin: Bilirub. + Urbg. negativ; Sed. ikterisch	104000	15 Min.	30—45 Min.	Neg.	–
J. Wassmuth, geb. 16. VIII. 1930 Klinik: 14. bis 27. X. 1930	Von Geburt an helle, weiße Stühle. Mit 4 Wochen Ikterus. Bei der Aufnahme zahlreiche Suffusionen; sehr starke Nachblutung nach Venenpunktion, die immer stärker wird, trotz Nateina 47 Tabl. und 20—40 g rohe Leber. WaR. —; Urin: Bil. + Ubg. —	370000	48 Std.	30 Min.	Sehr ungenügend	Ne
22. X. 1930	Dauernd Blutung der Nasenschleimhaut. Zunahme des Hämatoms nach Venenpunktion	(Erythr.-Resistenz normal, Serumcalci 11,8 mg%; Fibrinogen 0,4 g%; Thr bin nach *Wohlgemuth* kaum nachweis				
27. X. 1930	Exitus letalis zu Hause.	Hämatomblut bleibt 10 Stunden l flüssig)				
L. Liebermann, geb. 20. XII. 1930. Klinik: 2. bis 9. III. 1931	Farblose Stühle seit der Geburt. 14 Tage später allgem. Ikterus. Urin: braun; Bil. + Urbg. — Sed. ikter. Stuhl: HgCl-Probe —. Vitium cordis. Leber und Milz vergrößert und hart; keine Spontanblutungen	220000	40 Min.	10 Min.	Neg.	Ne

Gegen das Stauungsphänomen nach R-L sind wesentlich methodische Bedenken zu erheben. Die Prüfung der Blutungszeit nach *Duke* ist ein Test für die Contractilität der Capillarwand nach traumatischer Kontinuitätstrennung. In unserem Material zeigt sie während der Werlhofattacke ein durchaus wechselndes Verhalten; die Fälle von normaler Blutungszeit bei ausgeprägter Neigung zu typischen Spontanblutungen beweisen, daß hierbei andere Faktoren als die Störung der Capillarcontractilität im Spiele sind.

Die feinere, weil physiologischere Untersuchungsmethode der Capillarmikroskopie hat hierüber noch keine Entscheidung bringen können. Normales wie pathologisches Verhalten der Capillaren ist im Werlhofschub beobachtet worden (*Bernuth, Leschke*).

Pathogenetische Betrachtungen.

Bei einer kurzen Betrachtung der *Pathogenese* wollen wir davon ausgehen, daß sich in den meisten Werlhoffällen neben makulösen Hautblutungen Petechien finden (unter 35 Fällen 27mal). Kürzlich konnten wir mit der Saugglockenmethode im Werlhofschub schon bei 13 mm Hg (Schade) und bei 20—40 mm Hg (Herbst) Unterdruck eine Diapedese hervorrufen, was normalerweise erst bei 150 mm Unterdruck und darüber möglich ist (*Hecht*, *Mengler*); es muß also eine Kohäsionsverminderung der einzelnen Capillarwandelemente vorliegen, die den Blutdurchtritt sowohl spontan (Petechien) als auch nach Verminderung des Außendruckes erleichtert. Diese Wandveränderung kann man ganz allgemein als *Permeabilitätssteigerung der Capillarwände* bezeichnen, ohne damit festlegen zu wollen, ob sie auf einer erhöhten Durchlässigkeit der Capillarendothelien selbst oder einer Lockerung der Kittsubstanzen beruht (vgl. *Klinger*). Das letztere ist für die Diapedesisblutungen wahrscheinlicher, weil es sich dabei nur um die pathologische Steigerung eines an sich physiologischen Weges handeln würde. Man denke an die amöboide Fortbewegung der Histiocyten durch die Endothellücken (*Braus*, *Lubarsch*, *Ribbert*). Die Schleimhautblutungen bei Werlhof werden zum Teil als Diapedesisblutung (*Ribbert*) zum Teil als Rhexisblutung aufgefaßt. Es ist vorstellbar, daß an einer Stelle besonders starker Diapedese die Capillarwand einer plötzlichen Schwankung der innerhalb und außerhalb von ihr herrschenden Druckverhältnisse nachgeben wird (*Yllpö*); je nachdem wie tief diese Capillare in die Mucosa oder Submucosa eingebettet liegt, wird das ausströmende Blut in das umgebende Gewebe oder an die Oberfläche der Schleimhaut treten.

Wie wesentlich diese *Durchlässigkeitserhöhung* der Capillarwände für das Zustandekommen der Werlhofdiathese sein muß, zeigte uns der Fall Kisselbach: Hochgradige Thrombopenie, örtlich verlängerte Blutungszeit, aber trotzdem völliges Fehlen von Spontanblutungen, höchstwahrscheinlich weil seine Capillaren noch einem Unterdruck von 150 mm Hg Widerstand leisten konnten (Tab. 13). Bei Kind Herbst (Tab. 10) konnten wir mit der Saugglockenmethode verfolgen, wie sich die Capillarresistenz von 20—40 mm Hg (im Werlhofschub) allmählich wieder erhöhte. 5 Wochen lang sahen wir keine Blutung trotz hochgradiger Thrombopenie, vermutlich weil die Capillarresistenz wieder auf den Wert von 100—120 mm Hg angestiegen war. Ein erneutes Absinken auf 95 und 70 mm war von einem Wiederauftreten einzelner Hauthämatone typischer Art begleitet[1]. Die Werte der Blutungszeit variierten zwischen Norm und starker Verlängerung, ohne mit Spontanblutungen oder Capillarresistenz parallel zu gehen.

[1] Danach wieder 8wöchentliche blutungsfreie Periode trotz enorm niedriger Thrombocytenwerte (1280—28200).

Tabelle 10. *Adelheid Herbst. Essentielle Thrombopenie.*

Datum	Kasuistik	Thrombocyten	Blutungszeit	Gerinnzeit Min.	Retraktion
1930					
7. III.	Zahlreiche Sugillationen und Petechien an Gliedern u. Rumpf. Dauernde Zahnfleischblutungen; Blutstühle. Rö. (1) der langen Röhrenknochen (175 r = etwa $^1/_3$ HED.)	12300	5 Min.	Ven. 9	0
8. bis 20. III.	Tageweis frei, meist aber weitere ähnliche Blutungen trotz tägl. 15 g Ca-Sandoz oral.	·	·	·	·
21. bis 22. III.	Heftig. Nasenbl., tiefe Hämatome der Haut trotz Ca und 50 ccm 4proz. Koagulen per os	4000	normal	Ven. 9	0
24. III.	Rö. (2) (175 r = etwa $^1/_3$ HED.)	·	·	·	·
27. III.	Seit dem 22. III. keine neuen Blutungen	17400	normal	Ven. 10	±
4. IV.	desgl.	37962	„	·	·
10. IV.	„	24546	„	·	·
16. IV.	„	36333	„	·	·
30. IV.	Entlassung. Völlig blutungsfrei	39800	„	·	·
13. VI.	2. Kliniksaufenthalt. Mehrere Hauthämatome, Petechien an der Mundschleimhaut	150500	„	Ven. 5	·
1. XII.	3. Kliniksaufenthalt. Vor 8 Tagen 2 mal Blutstühle. Haut u. Schleimhäute frei	216600	„	Ven. $4^1/_2$	·
1931					
3. III.	4. Kliniksaufenthalt. Immer blutungsfrei	50000	3 Min.	Cap. 12	·
22. VI.	5. Kliniksaufnahme. Neuauftretende zahlreiche Sugillationen am ganzen Körper; Petechien an Auge und Mund, Zahnfleischblutungen; Koagulen lokal gut wirksam	8200	6 Min.	Cap. 11	0
24. bis 26. VI.	Trotz Rö. (3) am 23. dauernd neue Sugillationen u. reichliche Erythrocyten im Urin	·	·	·	·
27. VI. bis 1. VII.	Trotz Mumps blutungsfrei	·	·	·	·
2. VII.	Weiterhin blutungsfrei	25200	$3^1/_2$ Min.	·	·
7. bis 14. VII.	Trotz Rö. (4) tageweis Hautblutungen	·	·	·	·
15. VII.	Blutungsfrei	61100	$3^1/_2$ Min.	·	·
27. VII.	Ab 15. VII. dauernd blutungsfrei	127440	·	·	·
8. bis 14. VIII.	Tageweis schwere Spontanblutungen d. Haut	134400	·	·	·
20. VIII.	Nach Extraktion zweier cariöser Zähne ohne sonderl. Nachblutg. erneute Erythrocyturie	43000	·	·	·
22. VIII.	Wegen sehr großen Hämatoms am linken Oberarm 8 ccm Kongorot i.v.	·	·	·	·
24. VIII.	Urin frei von Erythrocyten	223000	·	·	·
2. IX.	Nach Extraktion eines 2. cariösen Zahnes vereinzelte Erythrocyten im Urin; sonst blutungsfrei. Entlassung	258000	·	·	·
10. XI.	6. Kliniksaufnahme mit neuem schweren Blutungsschub am ganzen Körper, diffus in jeglicher Form, Größe und Tiefe. Zahlreiche Petechien im Mund	18000	5 Min.	5	0
11. XI.	Wegen weiterer Ausdehnung und stärkerer Zahnfleischblutungen 10 ccm Kongorot i.v.	19200	·	·	·

Tabelle 10 (Fortsetzung).

Datum	Kasuistik	Thrombocyten	Blutungszeit	Gerinnzeit Min.	Retraktion	Rumpel-Leede
. XI.	Aufhören sämtlicher Blutungen	19200	·	·	·	·
. XI.	Wegen neuer Hautblutungen und starken Nasenblutens 2mal 20 ccm Kongorot	·	·	·	·	·
. XI.	Blutungen stehen. Rottünche der Haut stark. Kongorot im Stuhl	20000	·	·	·	·
. XI.	Haut und Stuhl allmählich frei geworden von Kongorot	28400	·	·	·	·
. XI.	Da dauernd blutungsfrei, am 7. XII. entlassen	27600	·	·	·	·
1932					Saugglocken-versuch:	
. VIII.	Vor 8 Tagen beim Baden erkältet (Schnupfen, Halsweh), gestern zum erstenmal wieder Blutflecken, heute morgen Nasenblutungen. 7. Kliniksaufnahme. Einzelne Sugillationen und Hämatome, zahlreiche Petechien. Leichtes Nasenbluten, geringe Zahnfleischblutungen. Urin: vereinzelte Erythrocyten. 18 Uhr: 18 ccm Kongorot.	49000	11 Min. (Finger)	$6^1/_2$ (Cap.)	Brust 20 mm + Arm 40 mm +	
. VIII.	Trotzdem weiter einzelne Zahnfleischblutungen, leichtes Nasenbluten, gute Koagulenwirkung (lokal); eine oberflächliche Sugillation. Vereinzelte Petechien. Sehr guter Allgemeinzustand	·	·	·	·	·
. VIII.	Gestern vereinzelte, heute zahlreiche neue Blutungen am harten Gaumen, an der Gingiva und am Stamm mittlerer Schwere. Einzelne tiefe Hämatome. Sehr gutes Allgemeinbefinden, gute Farben, keine Kongorötung der Haut. Hämatom einer Punktionsstelle. 19 Uhr 20 ccm Kongorot + 80 ccm Blut per venae sectio	58800	·	·	·	·
. VIII.	Weitere leichte Hautblutungen am Stamm, sehr gutes Allgemeinbefinden	·	·	·	·	·
. VIII.	Blutungen stehen. Im Stuhl eine Spur Blut	71100	1 Std. (Ohr)	5	Brust 30 mm + Arm 50 mm +	
. VIII.	Rö.-Bestrahlung der langen Röhrenknochen. (175 r = etwa $^1/_3$ HED.) (4 Pos.)	·	·	·	·	·
. IX.	Großes Hämatom an d. Venae sectio-Wunde, sonst blutungsfrei. Keine Rötung der Haut, bisher kein Kongorot im Urin	·	·	·	·	·
. IX.	Einzelne neue Hämatome, dichte petech. Blutungen am Unterschenkel	20600	5 Min. (oberfl.) 12 Min. (tief)	5 Min. (Beginn) 12 Min. (Ende)	Vitalgran. 50 ‰	Brust: 20 mm ø 120 mm +
s 13. IX.	Gelegentliche Hämatome oder Petechien geringen Ausmaßes. Gelegentlich vereinzelte Erythrocyten im Urin	200	·	·	·	·
2. IX.	Rö.-Bestrahlung 4 Positionen (50 r = etwa $^1/_{10}$ HED.)	200	nicht verlängert	·	·	·
9. IX.	Ab 13. IX. dauernd blutungsfrei	·	·	·	·	·

Tabelle 10 (Fortsetzung).

Datum	Kasuistik	Thrombocyten	Blutungszeit	Gerinnzeit Min.	Retraktion	g v
23. IX.	Ab 13. IX. dauernd blutungsfrei	·	·	·	Vitalgran. 17‰	E l e
30. IX.	desgl.	16800	nicht verlängert	·	·	
11. X.	„	18200	Desgl.	·	·	
19. X.	„	23400	„	·	·	
21. X.	Nach 2stündigem Aufstehen vorübergehend wenige Petechien an den Unterschenkeln	·	·	·	·	
29. X.	Blutungsfrei	9810	nicht verlängert	·	·	
1. XI.	·	·	·	·	·	1 9 e
3. bis 4. XI.	Auftreten mehrerer typ. Hauthämatome bis zu Dreimarkstückgröße	·	·	·	·	5 e 7 d
5. XI. bis 31. XII.	Völlig blutungsfrei	dauernd zwischen 12800 u. 28700	Desgl.	·	·	
14. XI.	Milzbestr. 30% d. HED. 4 cm FHD 6 : 8 cm		·	·	·	

Nach den Experimenten von *Dale*, *Fröhlich* und *Zack*, *Landis* und *Krogh* hat man im allgemeinen damit zu rechnen, daß Durchlässigkeit der Capillarwand und Kontraktionszustand der Lumina miteinander gekoppelt sind, und zwar so, daß die *Dilatation mit einer Permeabilitätserhöhung* einhergeht. Dieser Vorgang ist reversibel. *Frank* hat die Vorstellung entwickelt, daß für die Entstehung der Werlhofblutungen — neben der Thrombopenie — eine „toxische Capillaratonie" und Durchlässigkeitserhöhung der Wandung wesentlich sein soll. Aus unserem Werlhofmaterial scheint nun hervorzugehen, daß die beiden Capillarfunktionen *Contractilität und Wanddurchlässigkeit in verschiedenem Maße und unabhängig voneinander gestört sein können.* Nach unseren bisherigen Ausführungen betrachten wir die Blutungszeit (nach *Duke*) als den zahlenmäßigen Ausdruck der Capillarcontractilität, den Minimalunterdruck, welcher Diapedesisblutungen hervorzurufen vermag, als ein quantitatives Maß für die Wanddurchlässigkeit (*Hecht*, *Bayer*, *Yllpö*, *Mengler*).

Diese 2 Größen zeigen in den genannten Fällen Kisselbach und Herbst zahlenmäßig faßbar konträres Verhalten:

Kisselbach: Blutungszeit 30 Min.; Minimaldruck 150 mm Hg; völlig blutungsfrei
Herbst: „ 11 „ ; „ 20 „ „ ; schwere Haut- u. Schleimhautblutungen.

Einen qualitativen Hinweis gibt auch das übrige Material, indem die Blutungszeit (Contractilität) in der Hälfte der Werlhoffälle mit schweren Spontanblutungen (Wanddurchlässigkeitserhöhung) normal war. Außerdem kann man nicht selten stark verlängerte Blutungszeiten (Contractilitätsschwäche) in blutungsfreien Stadien finden, wo die Capillarresistenz Werte oberhalb einer gewissen Größe von etwa 100 mm Hg zeigt (Kisselbach, Herbst) und die Thrombocyten in kaum erniedrigter oder normaler Anzahl vorhanden sind (Kohlberger, Laucht).

Nebenbei möchten wir erwähnen, daß man verschiedentlich eine Permeabilitätssteigerung der Capillaren ohne jede Störung der Contractilität finden kann. *Bayer* beschrieb ein solches Verhalten der Capillaren für die Neugeborenenperiode. Bei allen Fällen von *Schönlein-Henoch*scher Purpura, vor allem aber bei den ausgesprochenen allergischen Reaktionen hat man mit einer Permeabilitätssteigerung der Capillaren zu rechnen; darauf weisen schon urticarielle Efflorescenzen und Ödeme hin. Trotzdem kann die Capillarcontractilität völlig ungestört sein (normale Blutungszeit). In einem Falle allergischer Reaktion nach Hg-Salbenbehandlung (Kind W. Fiege) sahen wir z. B. bei einer hämorrhagisch tingierten Urticaria den Minimaldruck der Capillarresistenz auf 40 mm absinken, bei einer Blutungszeit von einer Minute, Gerinnungszeit von 4 Minuten und 264800 Thrombocyten. Diese Verminderung der Capillarresistenz war innerhalb zweier Tage reversibel, was sich in einem Anstieg der Minimaldrucke auf Normalwerte kundtat.

Bemerkenswerterweise verfügen wir nun über eine weitere Beobachtung, die als Hinweis auf eine Permeabilitätserhöhung der Capillarwände zur Diskussion gestellt werden könnte: Der kolloidale Farbstoff Kongorot, den wir seit einem Jahr als Hämostypticum anwenden, hat bei unseren Werlhoffällen viel häufiger und leichter zu einer sichtbaren vitalen Speicherung in der Haut geführt als bei Patienten ohne Werlhofdiathese. Nach *Gellhorn*, *Hoff* und *Leuwer*, *Seyderhelm* und *Lampe* muß man diese rasche Kongorotspeicherung im Gewebe auf eine Permeabilitätssteigerung der Capillarwände zurückführen (Einzelheiten s. Teil II).

In den pathogenetischen Betrachtungen der Werlhofliteratur spielen Thrombopenie und Retraktion des Blutkuchens eine große Rolle. Wie wir mehrfach hervorgehoben haben, halten wir die *Thrombopenie für ein brauchbares klinisches Zeichen* zur Differenzierung der verschiedenen Purpuraformen. Die zahlreichen Widersprüche in unserem Material und der Literatur lassen vermuten, daß man in der *Plättchenverminderung nicht den Angelpunkt der Werlhofgenese* vor sich hat; wahrscheinlich ist der so häufig beobachtete Plättchensturz nichts weiter als ein Begleitsymptom. Nach den Befunden der Knochenmarksektionen scheint er in vielen Fällen weniger durch eine daniederliegende

Produktion als durch eine *Störung im Ausschwemmungsmechanismus* bedingt zu werden, wenn man nicht eine gleichzeitig gesteigerte Thrombocytolyse in der Milz annehmen möchte.

Demgegenüber besitzt vermutlich die *Störung der Blutkuchenretraktion* wesentliche Bedeutung in der Werlhofgenese. Wir finden hier eine Koordination, die schon zahlenmäßig strenger ist als bei allen übrigen Störungen im morphologischen und physikalischen Verhalten des Blutes. Man glaubte aus der Abweichung in der Blutkuchenretraktion darauf schließen zu dürfen, in welchem Maß sich ein intra vitam gebildeter Gefäßthrombus zu kontrahieren vermag und dadurch zur Blutstillung beiträgt (*Opitz* und *Schober*, *Glanzmann*). Ob dieses Moment beim Aufhören der Diapedesisblutungen überhaupt eine Rolle spielt, muß dahingestellt bleiben.

Die bisher vorliegenden Experimentaluntersuchungen haben einen gewissen Zusammenhang der Blutkuchenretraktion mit der Plättchenfunktion ergeben, die nach *Glanzmann*, *Opitz* und *Schober* fermentativer, nach *Leschke* und *Wittkower* physikalisch-chemischer Natur sein soll. Exakte Angaben über den eigentlichen Vorgang der Retraktion fehlen, aber es steht zu hoffen, daß uns der tiefere Einblick in diesen Mechanismus dem Werlhofproblem näherbringt.

II. Die Therapie des Morbus Werlhof.

(*Kongorot als Hämostypticum.*)

Nach der klassischen Schilderung *Werlhofs* ist der Morbus maculosus eine akute Erkrankung mit günstiger Prognose. In neuerer Zeit werden nun gerade diese akuten Verlaufsformen als recht maligne betrachtet, während der chronisch-intermittierende Werlhoftyp bessere Heilungsaussichten bieten soll (*Frank*, *Glanzmann*, *Opitz*). Der foudroyant, oft in wenigen Tagen zum Tode führende Krankheitsablauf der akuten Werlhofdiathese wird nach Ansicht vieler Autoren damit begründet, daß die Mehrzahl dieser Fälle auf irgendeiner Grundkrankheit basiere, auch dort, wo diese unerkannt geblieben ist (*Baar*, *Frank*, *Opitz*). Unter unseren Patienten befinden sich mehrere, die einer einzigen stürmischen Werlhofattacke erlagen, die aber einwandfrei als essentielle Werlhoffälle gelten müssen (Tab. 1).

Im allgemeinen ist die Zahl der Todesfälle unter den symptomatischen Formen weit größer als bei den essentiellen, wenn auch einzelne Gruppen — wie die Diathesen bei Ziegenmilchanämien — davon auszunehmen sind (s. Tab. 2).

Bei den leichten Werlhoffällen erscheint die Therapie nun fast als überflüssig, da spontane und plötzliche Remissionen zur Genüge bekannt sind; bei den schweren versagen die bisherigen Mittel vollkommen. Mit Ausnahme der von *Kaznelson* vorgeschlagenen Milzexstirpation —

über die wir keine Erfahrung besitzen — sind alle Behandlungsweisen der Blutungsdiathesen wesentlich interner Art. Die verschiedenen hämostyptischen Mittel, welche wir anwendeten, gruppieren sich folgendermaßen:

1. Lokale Blutstillungsmittel: Verödung der Gefäße durch Verätzung und Verschorfung. Aufstreuen der unter 3. genannten Hämostyptica. Druckverbände (Tamponade) mit deren Lösungen.

2. Mittel zu einer (sehr fragwürdigen) Abdichtung der Capillarwände:

Calcium Sandoz i. m. und i. v.

Das spanische Präparat Nateina (*L Lopis*).

Große Bluttransfusionen (*Opitz*).

3. Mittel zu einer Substitution der fehlenden Thrombocyten bzw. Thrombokinase:

Koagulen (tierischer Plättchenextrakt nach *Kocher-Fonio*).

Clauden (Lungenpreßsaft, pulverisiert, nach *Fischl*).

Transfusion gesunden Spenderblutes (*Frank*).

4. Anreiz des Knochenmarkes zur Thrombocytenbildung bzw. -ausschwemmung:

Proteinkörpertherapie.

Gelatineinjektionen (gleichzeitig zur Viscositätserhöhung?).

Blutinjektionen i. m. (*Greenwald, Schönberger*).

Röntgenreizbestrahlung der langen Röhrenknochen (*Frank, Guggenheimer, Wittgenstein*).

5. Röntgenbestrahlung der Milz nach *Stephan* (zur Reizung des Reticuloendothels und Erhöhung der „Gerinnungsfermente" im Blut).

Bei der Betrachtung unserer therapeutischen Erfahrungen scheiden von vornherein alle Patienten aus, die nur vorübergehend in klinischer Beobachtung standen (Leukämien) oder deren Diathese kein aktives Eingreifen erforderten (Ziegenmilchanämien; hämolytische Anämien usw.).

Wir fanden eine gute Wirksamkeit der lokalen Anwendung von Koagulen und Clauden vor allem bei der Nasentamponade in 3—5proz. Lösung. Da aber zahlreiche blutende Stellen stets unzugänglich bleiben, ist verständlich, wenn sich Versager gerade bei den schweren Diathesen häuften. *Sämtliche anderen Mittel, Gelatine und Calcium, in jeglicher Form der Darreichung und Menge versagten völlig, auch schon bei den Fällen mittlerer Schwere; ebensowenig Erfolg hatten wir mit dem Präparat Nateina,* das nur bei einem Fall echter Hämophilie wirksam war. Alle Versuche, dem Patienten durch große Transfusionen von Spenderblut direkt gerinnungsfördernde Substanzen zu vermitteln, haben fehlgeschlagen. Bei i. m. Blutgaben sahen wir sehr oft, bei den Koagulen- und Gelatineinjektionen stets ein permanentes Nachsickern

aus den Stichkanälen. Einen Anreiz für das Knochenmark, Thrombocyten zu produzieren oder auszuschwemmen, bildeten diese Blutinjektionen auch nicht.

Die von *Stephan* 1920 bei Blutungsbereitschaft vorgeschlagene Reizbestrahlung der Milz haben wir in 3 Fällen nach seinen Angaben durchgeführt (Herbener: Essent. Thrp.; Maria Pfeiffer: Lymph. Leuk.; Georg Wagner: Aleuk. Form der lymph. Leukämie).

Im Gegensatz zu *Kochmann*, der kürzlich über 7 durch Milzbestrahlung geheilte Werlhoffälle berichtete, sahen wir niemals eine Besserung der Blutungsneigung (vgl. *Birk-Schall*, *Frank* und andere); ja wir hatten sogar den Eindruck, den Prozeß unter hohen Temperaturanstiegen und Auftreten von Bluterbrechen, Blutstühlen, Hirnblutungen unheilvoll beschleunigt zu haben.

Die Reizbestrahlung der langen Röhrenknochen (*Frank*, *Guggenheimer*, *Wittgenstein*), die wir in 12 Fällen anwendeten, vermochte ebenfalls nie eine Blutungsneigung direkt zu hemmen. Wir sahen dagegen oftmals, nach einer negativen Phase, allmählich die Thrombocytenzahl im strömenden Blute ansteigen (vgl. 2 Fälle von *Birk-Schall*). Bei 9 Kindern bot sich Gelegenheit, das Verhalten der Thrombocyten zahlenmäßig zu verfolgen. Nur bei 5 Kindern beobachteten wir Plättchenanstiege über das frühere Niveau heraus, frühestens nach 6 bis 10 Tagen, gelegentlich auch erst in der 3. Woche nach der Bestrahlung, wohl je nach dem Grade der Knochenmarksstörung. Es hat den Anschein, als ob die kleineren Friedmannschen Dosen von $^1/_{20}$ HED. pro Position ($1^1/_2 \times 3$ mm Alf. 30 ccm FHD. 110 kV 3 Minuten = 25 r) als Knochenmarksstimulans eine günstigere und raschere Wirkung zu entfalten vermögen als die größeren Rö-Dosen von $^1/_3$ HED. (8×2 mm Alf. 30 ccm FHD. 110 kV 11 Minuten = 175 r). Da aber spontaner Plättchenanstieg nach der Werlhofattacke bekannt ist und wir natürlich die Röntgenbestrahlung stets im Schub vornahmen, geben wir diese Resultate mit allem Vorbehalt wieder.

Zusammenfassend müssen wir ein *Versagen sämtlicher hämostyptischer Mittel gegenüber den Werlhofblutungen feststellen. Allein das Koagulen und Clauden besitzen eine recht gute Wirksamkeit, die allerdings auf die Stelle der Applikation selbst beschränkt ist;* alle anderen Medikamente ließen völlig im Stich. In dem aufreibenden Kampf gegen den in Tagen fortschreitenden Verfall gelang es uns höchstens für Stunden, der unheilvollen Blutungen Herr zu werden. Trotz der größten Bemühungen verloren wir von 7 schweren Fällen essentieller Thrombopenie und 2 Fällen symptomatischer Thrombopenie bei Sepsis 6 Patienten an unstillbaren Blutungen.

Nach diesen ärztlich unbefriedigenden Erfahrungen verwenden wir seit etwa 1 Jahr *Kongorot* (K.-R.) *als Hämostypticum*, über das *Becker*,

Wedekind und *Wienert* 1930 günstig berichtet haben. Wie diese Autoren gaben wir Kongorot Grübler in 1proz. steriler wässeriger Lösung intravenös, anfangs 5 ccm; da diese Dosis etwas ungenügend erschien, später 10 ccm, ja gelegentlich auch 20 ccm, ohne jemals — auch nicht bei Reinjektion — unangenehme Nebenwirkungen beobachtet zu haben. Ebenso wie die genannten Autoren sahen wir recht bald eine deutliche Verringerung der sickernden Blutmengen und ein völliges Sistieren der Blutungen innerhalb der nächsten 4—12 Stunden nach der Injektion. Gelegentlich, besonders nach den kleinen Dosen, traten am 2. bis 6. Tag Nachblutungen auf, meist schwächer und durch Reinjektion ebensogut zu beherrschen.

Nach den Angaben von *Becker*, *Wedekind* und *Wienert* soll durch Stimulation des Reticuloendothels eine Beschleunigung der Gerinnung, durch Anreiz des Knochenmarkes eine rasche Neubildung und Nachlieferung der Thrombocyten einsetzen, die im Lauf von 6—8 Tagen auf normale Werte oder sogar darüber ansteigen.

Bei dem Kind Kohlberger trat nach der K.-R.-Injektion eine Herabsetzung der Gerinnungszeit von 11 auf 3 Minuten ein. Die venöse Gerinnung im K.-R.-haltigen Blut des Kindes Schade beträgt 2 Minuten und schnellt bei Verschwinden des Kongorots aus dem Blut (14. V. 1932) wieder auf 25 Minuten hinauf. In den anderen Fällen *vermißten wir aber jeden Einfluß auf die Gerinnungszeit.* Das Aufhören der Spontanblutungen, ihr Wiedererscheinen war davon weitgehend unabhängig. Einen Thrombocytenanstieg haben wir einmal nach 2 Tagen (Kind Herbst, 24. VII. 1931), sonst frühestens nach 18—20 Tagen (Kinder Amsterdam, Schade), mehrmals auch gar nicht festgestellt (Kinder Herbst, Kohlberger). Interessanterweise kamen nun bei diesen Patienten oftmals die *Blutungen zum Stehen, bevor die Thrombocytenzahl wesentlich angestiegen* war (Kinder Herbst, Kohlberger) *oder überhaupt ein einziger Thrombocyt im strömenden Blut nachweisbar wurde* (Kinder Amsterdam, Schade). Gelegentlich hat man den Eindruck, als ob die Thrombocyten durch das kreisende K.-R. in ihrer Wirkung substituiert werden könnten.

Dieser Unterschied zu den Angaben von *Becker* und seinen Mitarbeitern läßt sich sehr leicht damit erklären, daß diese Autoren das K.-R. bei Blutungen erprobten, die auf lokale Gefäßschädigung zurückzuführen sind (Hämoptoe, Magen- und Blasenulcus, Carcinom usw.), während wir bei unseren Patienten Störungen in der Bildung oder Ausschwemmung der Thrombocyten annehmen müssen. Viele unserer Patienten zeigten also weder die Beschleunigung der Gerinnung noch die Plättchenvermehrung, welche nach *Becker*, *Wedekind* und *Wienert* als faßbare Zeichen der K.-R.-Wirkung in Erscheinung treten sollen. Worauf die hämostyptische Wirkung des K.-R. bei Werlhof zurück-

geführt werden kann, vermögen wir nicht zu sagen. Weder die Blutungszeit (Kind Kohlberger) noch die Retraktion des Blutkuchens (Kind Schade) müssen unter der K.-R.-Wirkung normales Verhalten zeigen.

Auf eine interessante Nebenbeobachtung möchten wir hinweisen: Nach den Angaben von *Seyderhelm* und *Lampe*, *Hoffa* und *Leuwen* soll der kolloidale Farbstoff K.-R. wegen seines hohen Molekulargewichtes von 691 nur sehr schwer die Blutbahn verlassen. Dieses macht ihn für Blutmengenbestimmungen sehr geeignet (*Griesbach*, *Seyderhelm*). Was mit ihm im Körper geschieht, ist nicht genau bekannt. Da er normalerweise weder in der Haut und in den Skleren, noch im Stuhl und im Urin erscheint, wird seine Speicherung im Reticuloendothel angenommen (*Becker* und Mitarbeiter, *Bedson*).

Bei 3 von unseren 4 Werlhoffällen beobachteten wir nun folgendes: Das K.-R. tritt in die Haut — gelegentlich auch in die Skleren — über, die vom 1. Tag nach der Injektion bis zu 10 Tagen später wie mit einem dichten, rosa-violetten Farbschimmer getränkt erscheint. Auf Glasspateldruck bleibt die Rottünche bestehen, hat also sicherlich die Gefäßbahn verlassen und ist im Gewebe abgelagert. Das K.-R. erscheint auch in den Sekreten; es tritt in die Tränen und in den Speichel über und wird im Harn und vor allem im Stuhl ausgeschieden. Daß es in dieser Zeit im Blut kreist, ergibt die Veränderung der Serumfarbe. Die Speicherung in der Haut bleibt jedoch 4—5 Tage länger bestehen, als das K.-R. im Serum noch erkennbar ist (Kind Schade).

Nun liegen von *Hoff* und *Leuwen*, ebenso von *Ebbecke* Versuche vor, die mittels K.-R.-Injektion in die Blutbahn und Austritt des Farbstoffes in die Gewebe einer Permeabilitätssteigerung der Gefäße beweisen. *Gellhorn* sieht in diesen Experimenten einen sicher erbrachten Nachweis der erhöhten Kolloiddurchlässigkeit der Capillaren. Nach unseren klinischen Beobachtungen und den Ergebnissen des Saugglockenversuches hatten wir darauf hingewiesen, daß bei der Werlhofattacke wahrscheinlich eine Permeabilitätserhöhung der Capillarwandungen vorliegt. Der sonst nie beobachtete Durchtritt des K.-R. in die Gewebe könnte dafür als ein weiterer Hinweis betrachtet werden.

Man wird mit einem gewissen Recht einwenden, daß die von uns gewählten Farbstoffdosen — die gleichen wie die bei den Erwachsenen — für die Kinder relativ groß sind. Einen gewissen Anhaltspunkt gewährt ein Vergleich der Dosen pro Kilogramm Körpergewicht. Diese wird für den Erwachsenen mit ungefähr 0,2 ccm der 1proz. Lösung, also 2 mg angegeben; die niedrigste Dosis, nach der wir eine allgemeine Vitalfärbung auftreten sahen, betrug 0,95 ccm = 9,5 mg pro Kilogramm, etwa das 5fache der Erwachsenengabe; die anderen bewegten sich um 13,6, 17 und 28,5 mg pro Kilogramm. Gesetzt den Fall, das Speicherungsvermögen des Reticuloendothels könnte überschritten werden,

so müßte man trotzdem für diese Durchtränkung der Gewebe eine gewisse Durchlässigkeitserhöhung annehmen; denn es ist nicht einzusehen, wie dieser so hoch molekulare Stoff sonst die Capillarwandungen passieren soll. Fernerhin ist es ohne Annahme dieser Durchlässigkeitserhöhung nicht zu verstehen, daß schon 15 Minuten post injectionem der Farbstoff in Tränen und Speichel erscheinen kann (Kind Schade). Schließlich können wir noch 2 Kinder zum Vergleich stellen:

A. Herbst. Ess. Thrombopenie. 8 Jahre; 22 kg; 33 ccm K.-R. = 1,36 ccm = 13,6 mg pro Kilogramm; starke Kongorotfärbung.

Hedwig Wagner. Bronchiektasenblutung. 9 Jahre; 24 kg; 29 ccm K.-R. = 1,21 ccm = 12,1 mg pro Kilogramm; völlig frei von Vitalfärbung.

Dies scheint recht beweisend zu sein.

Wie kompliziert die Verhältnisse liegen mögen, kann man aber daraus entnehmen, daß bei dem Kind A. Herbst in mehreren Schüben anscheinend wechselnde Neigung zu Vitalspeicherung bestand, trotz der gleichen Dosen von 13,6—15,8 pro Kilogramm Körpergewicht. Im ersten Falle trat eine starke Hautrötung ein, im zweiten gar keine, und dies, obwohl der Saugglockenversuch eine sehr starke Herabsetzung der Capillardurchlässigkeit zeigte.

Wir hoffen, durch weitere Beobachtungen die Frage klären zu können, und geben jetzt die kasuistischen Daten der mit K.-R. behandelten Krankheitsfälle. Außer einer dekomponierenden Säuglingsanämie nach Ziegenmilchernährung, wo schwierige Venenverhältnisse nur ganz ungenügende Dosen K.-R. zuließen, haben wir 4 eingehend beobachtete Fälle schwerster hämorrhagischer Diathese mit K.-R. behandelt.

Bei dem 1. Kind, Adelheid Herbst (Tab. 10), handelt es sich um ein 6 Jahre 2 Monate altes Mädchen; das Kind wäre immer zart und ein schlechter Esser gewesen, hätte aber außer Keuchhusten keine schwere Erkrankung durchgemacht. Im September 1929 bemerkte die Mutter zum erstenmal das Auftreten von Blutflecken dicht unter der Haut, die im Laufe eines Tages von Erbsengröße auf Handtellergröße anwuchsen; zugleich auch Nasenbluten von $^1/_4$stündiger Dauer. Diese Blutungsneigung hielt 8 Tage an und trat Anfang März 1930 von neuem auf; diesmal kamen zu den gleichen Blutungen wie früher auch flohstichartige Blutpunkte und Blutspuren im Stuhlgang dazu. Die Mutter bemerkt, daß bei dem Kind diese Blutungen ohne jede Stoßverletzung aufgetreten sind. Bei der Aufnahme am 7. III. 1930 zeigt sich ein ausreichender Ernährungszustand und glänzendes Allgemeinbefinden. Temperatur 37,4°. An den Beinen zahlreiche tiefe Sugillationen, dichtstehende Petechien an den Unterschenkeln; ebensolche im Bereich des Schultergürtels und am Hals, vereinzelte am Rumpf. Bis auf geringes Blutsickern aus der Umgebung zweier cariöser Zähne im Unterkiefer sind die Schleimhäute sämtlich frei; Rachen und Tonsillen, ebenso Lymphdrüsensystem, Leber und Milz sind ohne jeden krankhaften Befund. Am Herzen besteht ein leises systolisches, akzidentelles Geräusch (Blutbild siehe Tab. 10).

Dieser Blutungsschub verläuft in der üblichen Weise, daß an einzelnen Tagen neue Hautstellen ergriffen werden, während die alten Blutflecken sich bräunlich verfärben und verschwinden; gelegentlich setzt auch heftiges Nasenbluten ein, das am besten durch Koagulen-Tamponade beherrscht wird. Zwischendurch gibt

Tabelle I

Datum	Kasuistik	Thrombocyten	Blutungszeit Min.	Gerinnungszeit Min.	Retr
1932					
31. III.	Schwere hämorrhagische nekrotische Tonsillitis rechts, starke entzündliche Rötung der Uvula und linken Tonsille. Kopf, Rumpf und Glieder übersät von sehr dichten Sugillationen und Suffusionen jeglicher Größe und Tiefe. Dazwischen massenhaft Petechien. Blutungen an sämtlichen Schleimhäuten, vor allem stark aus der Nase. Drüsenschwellungen besonders im Kieferwinkel. Blut im Stuhl und Urin. 10 ccm Kongorot. Rö. $^1/_{20}$ HED.	0	> 20 Min.	9 bis 13 Min. (Cap.)	U v stä
1. IV.	Keine neuen Hautblutungen; zeitweilig Nasenbluten trotz Koagulentamponade. Körperhaut rosa	0	nicht verlängert	·	
2. IV.	Resorption der Hautblutungen; abends schweres Nasenbluten, mit Koagulentampon sofort stillbar	·	normal	·	
3. IV.	Neue Petechien und geringes Nasenbluten. 100 ccm Blut und 10 ccm Kongorot i. v.; Venae sectio-Wunde blutet nicht nach	·	·	·	
4. bis 5. IV.	Resorption der Hämatome und Schleimhautblutungen, Rückgang der Tonsillitis. Starke Kongorotfärbung der Haut	0	normal	·	
6. IV.	Hautblutungen alle völlig resorbiert. Reinigung der Tonsille	30400	„	·	
9. IV.	Sehr gutes Allgemeinbefinden. Völlig blutungsfrei	33600	„	·	
10. IV.	Kongorot aus der Haut verschwunden	·	·	·	
21. IV.	Rechte Mandel in den letzten 8 Tagen ganz ausgeheilt	36000	normal	·	
18. V.	Am 25. IV. entlassen, völlig gesund, rechte Tonsille zerklüftet	230400	„	·	

es immer mehrere blutungsfreie Tage. Die ganze Periode hat eine Dauer von rund 3 Wochen. In dieser Zeit sind die Thrombocyten enorm an Zahl verringert, steigen jedoch in der folgenden blutungsfreien Phase nicht über die kritische Grenze von rund 35000.

on Amsterdam.

oglobin %	Erythrocyt. Mill.	Leukocyten	Myeloc.	Jug.	Stab.	Segm.	Eo.	Lymph.	Mon.	Vitalgran. ‰	Sonstiges
= 60,6	2,95	1700	·	·	·	·	8	91	1	·	1 Erythrobl. Anisocytose
= 67,1	2,9	2400	·	·	·	·	·	97	3	15	Oxydase-R. neg.
= 57,7	3,2	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·
·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·
= 65,3	3,4	6600	·	2	6	4	·	84	4	12	Anisocytose Poikilocytose
= 67,1	3,8	10600	10	8	15	21	·	43	3	14	5 Normobl.
= 69,4	4,2	8400	4	3	21	21	·	40	11	·	Polychromasie
·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·
= 71,8	3,6	6400	·	·	2	31	·	64	3	·	·
= 88,8	4,8	15000	·	·	4	33	8	51	4	·	·

Bei späteren Kontrolluntersuchungen in der Klinik, die wegen gelegentlicher Neigung zu leichten Hautblutungen mehrmals vorgenommen wurden, konnte der gleiche klinische Befund wie früher, doch in weit geringerem Ausmaße erhoben werden; die Thrombocytenzahlen standen dazu in keinerlei Verhältnis.

Wegen eines zweiten recht starken Werlhofschubes suchte das Kind von neuem die Klinik am 22. VI. 1931 zu längerem Aufenthalte auf. Neben den üblichen Hautblutungen standen diesmal ausgedehnte und anhaltende Zahnfleischblutungen und Erythrocytenbefunde des Urins im Vordergrunde. Eine Röntgenreizbestrahlung der langen Röhrenknochen (8×2 mm Alf. 30 cm FHD. 110 kV 11,2 Min. = 175 r = ca. $^1/_3$ HED. pro Pos.) hat anscheinend — im Gegensatz zu den früheren Versuchen — einen gewissen Einfluß auf den Anstieg der Thrombocytenzahlen. Da jedoch trotzdem tageweise schwere Spontanblutungen der Haut und nach Extraktion zweier cariöser Zähne erneute Erythrocyturie in Erscheinung treten, wird eine intravenöse Injektion von 8 ccm Kongorotlösung vorgenommen. Am Tage danach ist der Urin erythrocytenfrei, 2 Tage später sind die Plättchen auf 223000 angestiegen.

Im November des gleichen Jahres trat nach einer blutungsfreien Phase von 3 Monaten eine dritte schwere Werlhofattacke auf. Durch eine Injektion von 10 ccm Kongorot und eine spätere von 20 ccm waren die zum Teil recht bedrohlichen Blutungen sehr gut zu beherrschen. Bei dieser Gelegenheit bemerkten wir zum erstenmal eine Vitalfärbung der Haut und ein Übertreten des Kongorots in den Stuhl. Die Thrombocyten blieben in ihrer Zahl enorm niedrig, obwohl die Diathese latent geworden war.

Ein Jahr lang blieb dieser Zustand unverändert; anläßlich einer Erkältung nach dem Baden wird die Diathese im August 1932 wieder manifest, und zwar in einem so schweren Grade wie kaum jemals vorher. Die Anwendung des Kongorots zeigt wieder eine befriedigende Wirkung, wenn auch nach Tagen immer wieder einzelne petechiale oder hämatomähnliche Hautblutungen erfolgen. 5 weitere Wochen[1] bleibt das Kind dann trotz hochgradiger Thrombopenie völlig blutungsfrei.

Die Überlegenheit des Kongorots gegenüber den früher gebrauchten Hämostypticis kommt schon darin zum Ausdruck, daß nach der Injektion keine weitere Maßnahme für Tage erforderlich ist. Bei dem Gebrauch von Ca und Gelatine waren wir gewohnt, stündlich neue Maßnahmen zur Bekämpfung der unaufhörlichen Blutverluste treffen zu müssen.

Das 2. Kind, Mariechen Kohlberger, kam im Alter von $12^3/_4$ Jahren zu uns wegen einer produktiven tertiären Phthise mit ausgedehnten disseminierten Herden in beiden Ober- und Mittelgeschossen. Der Körperbau war schlank, der Ernährungszustand reduziert. Im Auswurf fanden sich Tb.-Bacillen. Am 13. VIII. 1931, 4 Tage nach der Klinikaufnahme, traten plötzlich am Hals und Rumpf mehrere Petechien, an den Beinen mehrere tiefe Sugillationen von Pfenniggröße auf. Sämtliche Schleimhäute waren frei. Leber und Milz völlig o. B. Im Blut bestand eine mäßige Thrombopenie von 88000; Blutungszeit $15^1/_2$ Minuten, Gerinnungszeit cap. 11 Minuten, ven. 20 Minuten, R-L ++, Retraktion des Blutkuchens fehlte. Trotz der Röntgenbestrahlung beider Oberschenkel mit $^1/_5$ HED. pro Position (5×2 mm Alf., 30 cm FHD. 7 Minuten 100 kV) nahm die Diathese im Laufe von 2 Tagen immer bedrohlichere Formen an; die Haut war übersät mit dichten Petechien und Suffusionen jeglicher Größe und Tiefe in völlig unregelmäßiger Anordnung. Außerdem trat das Blut an Mund-, Nasen- und Genitalschleimhaut, schließlich auch im Urin in großen Mengen zutage. Eine Injektion von 5 ccm Kongorot erwies sich als ungenügend, so daß am folgenden Tage eine Zweitinjektion von 10 ccm vorgenommen werden mußte. Im Laufe der nächsten 10 Stunden wurden die Blutungen wesentlich geringer und kamen am Tage darauf vollkommen zum Stehen. Das Kind bleibt blutungsfrei trotz unveränderter

[1] Dann noch weitere 8 Woch. trotz niedriger Plättchenzahlen völlig blutungsfrei.

Thrombopenie. (Am 19. VIII. 93000 Thrombocyten, Gerinnungszeit cap. 3 Min.; Blutungszeit 30 Min.; Blutungszeit am 21. VIII. 10 Min.)

Bei dem 3. Kind, Egon Amsterdam (Tab. 11), handelte es sich um einen $2^1/_2$ Jahre alten Knaben, der als Säugling an einem unklaren grippalen Infekt schwer erkrankt war und mit 1 Jahr Masern durchgemacht hatte. Im Januar 1932 trat eine mittelschwere Pertussis auf, die sich bereits im Stadium decrementi befand, als am 17. III. eine Lymphadenitis colli mit Fieber um 38°, am 25. III. ein Schub hämorrhagisch tingierter „Stibbchen" am ganzen Körper auftraten. Seit dem 29. III. Zunahme des Fiebers, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Auftreten eines blutigen Schnupfens und eines bluthaltigen Urins. Bei der Aufnahme am 31. III. macht der Knabe einen schwer kranken Eindruck bei 40° Fieber. Die Haut ist trocken und welk; es findet sich kaum eine Stelle, die nicht von einer Blutung betroffen wäre. Diese Blutaustritte zeigen die für Werlhof charakteristische Form. Die Schleimhäute der Conjunctiven des Mundes und der Nase weisen ebenfalls Blutungen auf.

Die rechte Tonsille ist schwarz verfärbt und bis zur Mittellinie angeschwollen. Inmitten dieser dunklen Massen sieht man mehrere gelbe Nekroseherde. Die Uvula und die linke Tonsille sind stark gerötet und geschwollen, tragen aber keine Beläge. Bei der Inspektion entleeren sich zwischen den Tonsillen fad-süßlich riechende Massen von Schleim, Sekret und Blut. Auch scheinen von der Oberfläche der Tonsille abgestoßene nekrotische Fetzen dabei zu sein. Mikroskopisch und kulturell wurden Di-Bacillen und hämolytische Streptokokken ausgeschlossen; dagegen fanden sich in den Abstrichen des Rachens und der Nase pneumokokkenähnliche Keime, Staphylococcus albus, anhämolytische Streptokokken, vergrünende Mundhöhlenstreptokokken und Sarcine. Die Blutkultur blieb steril.

Am klinischen Befund war noch eine Anschwellung der beiderseitigen Kieferwinkeldrüsen bis zur Pflaumengröße bemerkenswert; die Drüsen der Axillen und Leistenbeugen zeigten Erbsengröße. Der Kreislauf war sehr mäßig; alle übrigen Organe ohne krankhaften Befund. Das Blutbild (Tab. 11) zeigte außer einer extremen Thrombopenie eine enorme Verminderung der segmentkernigen Leukocyten. Das Kind erhält 10 ccm Kongorotlösung intravenös; außerdem werden die langen Röhrenknochen nach den Angaben *Friedmanns* mit einer Röntgendosis von $^1/_{20}$ HED. (4 Pos. zu $1^1/_2 \times 3$ mm Alf. 30 cm FHD. 3 Minuten 100 kV) bestrahlt. Mehrere Stunden nach der Injektion läßt das Nasenbluten deutlich nach, am folgenden Tage treten keine neuen Blutungen mehr auf. Die Haut des Körpers ist durch den Farbstoff am ganzen Körper rötlich tingiert. Eine Nachblutung machte eine Reinjektion der gleichen Kongorotmenge am 3. Tage erforderlich; auch hier ein prompter Erfolg. Die Venae sectio-Wunde blutet, wie wir es sonst zu sehen gewohnt waren, diesmal nicht nach; der Knabe blieb von jetzt an völlig blutungsfrei, obwohl kein Thrombocyt im strömenden Blute mehrere Tage lang nachweisbar war. Der Knabe erholte sich sehr rasch; die Hautblutungen waren am 6. Tage des Kliniksaufenthaltes resorbiert, die Tonsille reinigte sich vollkommen. Der Knabe wurde bei bestem Allgemeinbefinden nach 3 Wochen entlassen. Eine spätere Nachuntersuchung ergab völlig normale Blutverhältnisse. Dieses Kind gehört zu den wenigen in der Literatur beschriebenen Fällen geheilter Agranulocytoseformen.

Der 4. Fall betrifft einen $1^3/_4$jährigen Knaben (Heinrich Schade). Im Januar 1932 fiel den Eltern während einer Fieberperiode von 3 Tagen erstmalig eine gewisse Blässe der Haut auf, die in den folgenden Monaten allmählich stärker wurde. Trotz zunehmender Schwäche blieb das Kind im Februar—März immer noch munter. Gelegentlich sollen die Stühle eine teerartige Farbe gezeigt haben. Es wurden mehrere Ärzte aufgesucht, von denen der eine das Kind wegen seiner

Tabelle 12. *Sämtliche Fälle von Thrombopenie unter 35 000 geordnet nach Blutplättchenzahlen.*

Name	Diagnose	Blutungsbereitschaft		Thrombocyten	Blutungszeit	Gerinnungszeit	Retraktion	Rumpel-Leede
		Grad	Lokalisation und Form					
Herbener . .	Essentielle Thrombopenie	äußerst schwer	Zahlreiche cutane und subcutane Suffusionen und Petechien am ganzen Körper. Ständiges Bluten aus Zahnfleisch, Nase, Darm und Injektionsstellen	0	verlängert	.	.	.
Webelhut . .	desgl.	desgl.	Am ganz. Körper zahllose Suffusion., Sugillation., Hämatome, Petechien. Ständiges Bluten aus Zahnfleisch, Nase, Darm und Injektionsstellen	0	8 Std.	7 Min.	.	.
Hoffmann .	desgl.	desgl.	Desgleichen; besonders starke Blutverluste durch Erbrechen u. Stuhl	0	verlängert	.	.	.
Laucht . . .	desgl.	schwer	Zahlreiche Petechien und Sugillationen; dauerndes Nasenbluten	0	$5^1/_2$ Min.	.	.	.
		—	Blutungsfrei (4 Tage lang)	0	.	.	.	.
Amsterdam .	Agranulocyt. Symptomenkomplex	äußerst schwer	Siehe Tab. 11	0	> 20 Min.	Cap. 9—13 Min.	±	.
		—	Blutungsfrei (2 Tage lang)	0	normal	.		
Schade . . .	Aleukämische Leukämie	äußerst schwer	Zahlreiche Petechien a. d. Wangen, Beinen und Bauch. Hämatom hint. dem rechten Ohr. Blutungen aus d. Mundschleimhaut. Ödeme	0	1 Std.	Cap. 8 Min.	0	+ (b. 13 mm)
		—	8 Tage lang blutungsfrei	0	normal	Cap. 5— 9 Min. Ven. 7—20 „	0	.
Nau	Miliar-Tbc.	sehr schwer	Zahlreiche Petechien an der Mundschleimhaut und am Oberkörper; Hämatome bis zur Handtellergröße regellos am Körper	4160	5 Min.	.	0	++
Rind	Sepsis	äußerst schwer	Massenhaft Suffusionen und Petechien d. Körpers; dauerndes Nasenbluten, zeitweiliges aus Mund, Magen, Darm	4400	30 Min.	$3^1/_2$ Min.	.	+++

			senbluten					
Priemer . .	Essentielle Thrombopenie	—	Blutungsfrei (4 Tage lang)	8800	.	.	.	.
Rind	Siehe oben!	äußerst schwer	Siehe oben!	9000	.	.	.	++
Wilber . . .	Essentielle Thrombopenie	sehr schwer	Sehr dichte Petechien, oberflächliche und tiefe Sugillationen und Suffusionen; schwere Blutungen aus Nase, Mund, Darm	10800	15 Min.	25 Min.	.	.
Priemer . .	Sieben oben!	schwer	Nasenbluten, Suffusionen, Hämatom nach Venae sectio	10950	.	.	.	.
Hillberger . .	Aleuk. lymph. Leukämie	schwer	Starkes Nasenbluten u. Bluterbrechen. Hämatome an den Injektionsstellen	12000	> 10 Min.	4 Min.	.	+
		—	Blutungsfrei (6 Tage)	12000	.	.	.	.
Kisselbach .	Progressive Anämie	—	Blutungsfrei	12000	30 Min. (Ohr) normal (Finger)	Cap. 7—9 Min.	0	± (bei 150 mm)
Forkel . . .	Lymphatische Leukämie	mittelschwer	Diffus verteilte zahlreiche Petechien und Sugillationen; Conjunctivalblutungen	12600	> 30 Min.	normal	±	.
Schade . . .	Siehe oben!	—	Blutungsfrei	13600	normal	9 Min.	0	.
Stark . . .	Progressive Anämie	mittelschwer	Petechien, Zahnfleisch- und Lippenblutungen; Blut im Stuhl	13760	30 Min.	5 „	.	+
Nau	Siehe oben	leicht	Gelegentlich ein kleineres Hämatom, einzelne Petechien; praktisch blutungsfrei	14250	.	.	.	.
Staaden . .	Ziegenmilch-Anämie	mittelschwer	Mehrere verschieden große Hauthämatome und Petechien. Pflaster führt zu Blutblasen. Injektionshämatome	17000	> 12 Min.	8 Min.	0	+
Priemer . .	Siehe oben!	sehr schwer	Äußerst zahlreiche Suffusionen und Ekchymosen, Hämatome. Heftiges Nasenbluten; Lippenbluten. Petechien	18320	1 Std.	.	0	+

Tabelle 12 (Fortsetzung).

Name	Diagnose	Blutungsbereitschaft		Thrombocyten	Blutungszeit	Gerinnungszeit	Retraktion	Rumpel-Leede
		Grad	Lokalisation und Form					
Guthmüller .	Aleuk. lymph. Leukämie	leicht	Mehrere subcutane Blutflecken. Hämatome an den Injektionsstellen	18900	> 20 Min.	·	·	±
Flach . . .	desgl.	mittelschwer	Mehrere Sugillationen u. Hämatome. Blutige Zahnfleischschwellung	19000	1 Min.	1 Min.	0	·
Stenger . .	Myeloblastenleukämie	mittelschwer	Mehrere Suffusionen bis Markstückgröße; sehr zahlreiche Petechien am ganzen Körper	19600	normal	·	·	·
Peter . . .	Ziegenmilch-Anämie	schwer	Massenhaft Petechien und zahlreiche größere Hautblutungen	21600	> 30 Min.	13 Min.	0	++
Stark . . .	Siehe oben!	mittelschwer	Zahlreiche Petechien u. Sugillationen an den Beinen. Schleimhäute frei. Hämatome an Stichstellen	22000	5 Min.	4 Min.	0	0
Knolle . . .	Aleuk. lymph. Leukämie	ganz leicht	2 Suffusionen an der rechten Hand und am linken Unterschenkel	25940	> 20 Min.	12 Min.	·	+
Henkel . . .	Essentielle Thrombopenie	leicht	Cutane und subcutane Petechien und Sugillationen. Schleimhäute frei. Mantoux führt zu Hämatom	26100	7 Min.	·	·	0
Hoffmann .	Siehe oben!	äußerst schwer	Der ganze Körper übersät mit Sugillationen, Suffusionen und Petechien. Ständige Blutungen aus Mund, Nase, Darm	29000	> 15 Min.	6 Min.	+	·
Peter . . .	Siehe oben!	schwer	Schwere Blutungen verschiedenster Größe am Stamm	30000	·	·	·	·
Amsterdam .	Siehe oben!	—	Blutungsfrei	30400	normal	·	·	·
		—	„	33600	„	·	·	·
		—	„	36000	„	·	·	·
Dickel . . .	Ziegenmilch-Anämie	—	Blutungsfrei	33000	·	·	·	0
Schmidt . .	Lymphatische	mittel-	Diffus verteilte Hämorrhagien der	35000	> 10 Min.	10 Min.	0	+

Tabelle 13. *Typische Werlhofblutungen bei Thrombocytenzahlen oberhalb der kritischen Grenze.*

Name	Diagnose	Blutungsbereitschaft		Blutungszeit	Rumpel-Leede	Thrombocyten	Gerinnungszeit	Retraktion
		Grad	Lokalisation					
Triesch . .	Progressive Anämie	sehr leicht	Feinste Petechien am harten Gaumen	normal	·	36680	·	·
Stark. . .	Progressive Anämie	leicht	Leichte, zum Teil größere, zum Teil petechiale Hautblutungen	normal	·	41000	·	·
Imhof . .	Progressive Anämie	ganz leicht	2 kleine subcutane Suffusionen; Hämatome an Stichstellen	10 Min.	+	46930	4 Min.	·
Funk. . .	Myeloblastenleukämie	mittelschwer	Zahlreiche Suffusionen an den Beinen; leichte Zahnfleischblutungen	15 Min.	+	58800	4 Min. (Cap.)	·
Kohlberger	Symptomat. Werlhof b. Tbc.	schwer	Petechien, Sugillationen und Suffusionen jeder Größe am ganzen Körper. Blutungen der Mundschleimhaut	$15^1/_2$ Min.	++	88000	11 Min. (Cap.) 20 Min. (Ven.)	0
Fitzky . .	Familiäre Thrombasthenie	leicht	Nasen- und Zahnfleischblutungen	40 Min.	+	108800	normal (Cap.)	·
Schulte . .	Hämolytische Anämie	leicht	Sugillationen an den Unterschenkeln, Petechien an den Füßen	normal	+	109000	6 Min. (Cap.)	·
E. Herbst.	Familiäre Thrombasthenie	sehr leicht	Suffusionen und Sugillationen an den Beinen	normal	0	395000	5 Min. (Ven.)	·

großen Blutarmut und Mattigkeit, wegen einer Leber- und Milzschwellung am 4. V. 1932 der Klinik überwies. Der äußerst blasse Knabe ist in einem leidlichen Ernährungszustand und zeigt Ödeme an den Oberlidern. Die blaßgrüne Haut des Körpers ist von zahlreichen Petechien und Hämatomen in unregelmäßiger Anordnung bedeckt; aus mehreren Stellen der Mundschleimhaut sickert dauernd Blut hervor. Die beiderseitigen Submaxillardrüsen sind auf Haselnußgröße angeschwollen, gegen ihre Unterlage verschieblich und von einer eigentümlichen, fast steinernen Härte; die rechte Tonsille trägt einen fest anhaftenden grauweißen nekrotischen Belag. Leber und Milz können als äußerst harte Tumoren 3 Querfinger breit unter dem Rippenbogen palpiert werden. Am Herzen findet sich ein leichtes systolisches Anämiegeräusch. Die Blutuntersuchung ergibt: Völliges Fehlen der Thrombocyten, Blutungszeit auf 1 Stunde verlängert, capilläre Gerinnungszeit 18 Minuten, Saugglockenversuch + bei 13 mm Unterdruck, Retraktion negativ.

Nach einer Gabe von 10 ccm Kongorot ist der Knabe alsdann mehrere Tage blutungsfrei, obwohl die Thrombocyten im strömenden Blut nicht nachgewiesen werden können. Die gleichzeitige Bluttransfusion kann nach unseren früheren Erfahrungen auf das Sistieren der Blutungen kaum Einfluß gehabt haben. Die Haut zeigte (am 5. V.) am Tage nach der Kongorotinjektion eine vitale Färbung. Das Wiederauftreten geringer Haut- und Schleimhautblutungen am 4. Tage nach der 1. Injektion machte eine Reinjektion (8. V.) erforderlich. Doch scheint die Dosis von 20 ccm der 1proz. Lösung etwas zu groß gewesen zu sein, denn als nach einer blutungsfreien Phase von 3 Tagen wiederum Lippen- und Zahnfleischblutungen einsetzten (11. bis 12. V.), wagten wir bei dem sehr geschwächten und zeitweise benommenen Kinde wegen der sehr starken vitalen Färbung keine 3. Injektion. Diese schwere Attacke dauerte nur 1 Tag; danach (ab 13. V.) war der Knabe für die ganze Zeit seines Klinikaufenthaltes praktisch blutungsfrei, obwohl am 16. V. noch keine Thrombocyten, am 20. V. 13600 Thrombocyten und erst am 24. V. 114400 Thrombocyten nachgewiesen werden konnten. Die Drüsen des Halses wechselten in ihrer Größe. Infolge öfters vorgenommener Bluttransfusionen wurde die Anämie wesentlich gebessert; trotzdem kam der Knabe in einen immer schwereren Zustand allgemeiner Schwäche, so daß er moribund am 26. VI. 1932 entlassen wurde. Die Diagnose lautete auf Grund der klinischen Symptome und der Blutbilder: Symptomatischer Werlhof bei aleukämischer, lymphatischer Leukämie.

Außer diesen 4 Fällen von hämorrhagischer Diathese haben wir ein 9jähriges Mädchen (Hedwig Wagner) mehrfach mit Kongorot in Dosen von 9, 16 und 20 ccm behandelt. Die durch abscedierende Lungenprozesse bedingten Gefäßarrosionen führten zu 3maligem Auftreten blutigen Sputums, einmal sogar Expektoration von 10 ccm frischen hellroten Blutes. Jedesmal kam die K.-R.-Wirkung sehr rasch zur Geltung.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein klinisches Material von 35 Fällen des Morbus maculosus Werlhofi in tabellarischer Darstellung vorgelegt. Davon sind 10 Fälle als essentiell zu bezeichnen; die Prognose ist bei diesen Fällen günstiger als bei den symptomatischen Formen.

2. Die in 4 von 5 Werlhoffällen bestehende *Diskrepanz zwischen Thrombocytenzahlen* des strömenden Blutes *und den Knochenmarksbefunden* bei der Obduktion zeigt die wesentliche Bedeutung der *Throm-*

bocytenausschwemmung aus dem Knochenmark und ihre Störung beim Zustandekommen der Thrombopenie.

3. Eine zahlenmäßige Zusammenstellung ergibt folgende Bewertung der einzelnen physikalischen und morphologischen Blutbefunde:

a) Das *Rumpel-Leedesche Phänomen* zeigt in der Werlhofattacke den gleichen Prozentsatz an positiven und negativen Ergebnissen wie bei anderen Zuständen. Außerdem bestehen starke methodische Einwände dagegen.

b) Die *capilläre Blutungszeit* (geprüft nach *Duke*) *ist nur in der Hälfte aller manifesten Werlhoffälle verlängert.* Da außerdem nicht selten *verlängerte* Blutungszeiten auch im blutungs*freien* Intervall gefunden werden, müssen Neigung zu Spontanblutungen und Neigung zu verlängerten Blutungszeiten schärfer getrennt werden, als man es bisher getan hat. Die Prüfung der Blutungszeit nach *Duke* ist ein Test für die Contractilität der Capillarwand nach traumatischer Kontinuitätstrennung; für die Blutstillung am eröffneten Capillargefäß besitzt die Contractiliät wesentlichere Bedeutung als die Thrombusbildung (s. auch unter f).

c) Die Untersuchung mit der Saugglockenmethode nach *Hecht* ergibt im Werlhofschub eine quantitativ meßbare *Herabsetzung der Capillarresistenz.* Gegenüber dem normalen Unterdruck von ca. 150 mm Hg oder darüber treten hier schon bei 15—40 mm Hg nach einer Minute Einwirkung feinste Diapedesisblutungen auf. Dieses Phänomen findet seine Deutung in einer *Kohäsionsverminderung und Durchlässigkeitserhöhung der Capillarwände;* diese Störung wird oftmals ohne gleichzeitige Contractilitätsschwäche gefunden.

d) Die tiefen Gefäße bluten bei der Werlhofdiathese ebenso nach wie die oberflächlichen Capillarplexus. Es bestehen aber regionäre Unterschiede in der Funktion der Hautcapillaren.

e) Es *fehlt jeder Parallelismus zwischen Thrombocytenzahl und Ausfall des Stauungsphänomens nach Rumpel-Leede.*

f) Es besteht *völlige Unabhängigkeit von Thrombocytenzahl und capillarer Blutungszeit (nach Duke).*

g) Die *kritische Thrombocytengrenze* nach *Frank* kann nur als ein klinischer Hinweis betrachtet werden. $^1/_3$ der Werlhoffälle gehorchen der Regel nicht.

Es muß jeder sinnvolle kausale Zusammenhang zwischen Thrombocytenzahl und Schwere der Werlhofdiathese abgelehnt werden.

h) Zwischen Spontanblutungen und *Fehlen der Blutkuchenretraktion* besteht eine zahlenmäßige strenge Koordination. Die von *Opitz* für die Retraktion aufgestellte kritische Thrombocytengrenze von 45000 ist als Regel bestätigt. Fehlen der Retraktion fand sich bei 3 Fällen von kongenitaler Gallengangsatresie mit Ikterus trotz hoher Thrombocytenzahl.

4. Für die *Pathogenese der Werlhofblutungen* hat die *Thrombopenie* nur untergeordnete Bedeutung; sie ist ein *brauchbares klinisches Zeichen* zur Differenzierung der verschiedenen Purpuraformen.

Wesentlich für die Entstehung der Werlhofblutungen ist nicht die in 50% unserer Fälle koordinierte Störung der Contractilität, sondern eine *Permeabilitätserhöhung der Capillarwände.* Für diese sprechen:

a) Das äußerst häufige Auftreten von Petechien im Werlhofschub.

b) Die quantitative Herabsetzung der Capillarresistenz, gemessen an der Saugglockenmethode nach *Hecht.*

c) Die vitale Hautfärbung nach Injektion des kolloidalen Kongorots, die bei Normalfällen nicht beobachtet wird.

Welche Stellung die *fehlende Blutkuchenretraktion* innerhalb der Werlhofpathogenese besitzt, ist nicht mit Sicherheit zu sagen; diese Frage bedarf der weiteren Klärung.

5. *Sämtliche internen Hämostyptica* (Gelatine, Calcium, Nateina; Koagulen — injiziert —) *haben bei den Fällen thrombopenischer Purpura völlig versagt.* Eine Ausnahme machen *Koagulen* und *Clauden als lokale Blutstillungsmittel.* Diese gute Wirkung am Ort der Applikation ist jedoch beschränkt wegen Unzugänglichkeit vieler blutender Stellen (Darm, Nieren usw.).

6. Nach Erfahrungen an 4 Patienten von sehr schwerer Werlhofdiathese und einem Fall von Hämoptoe ist die *hämostyptische Wirkung des intravenös gegebenen Kongorots* (*Grübler*) allen anderen Mitteln weit überlegen. Die Blutungen stehen im Laufe der nächsten Stunden, spätestens am folgenden Tage. Am 2. bis 6. Tage können gelegentlich Reinjektionen erforderlich werden. Die Überlegenheit des Kongorots kommt auch darin zum Ausdruck, daß die Behandlung der Werlhofdiathese bedeutend vereinfacht und jegliche fortlaufende Therapie erspart wird.

7. Bluttransfusionen dienen nur zum Ersatz der eingetretenen Blutverluste; sie zeigen keine hämostyptische Wirkung.

8. Die Rö-Reizbestrahlung der Milz hat sich uns im Gegensatz zu *Stephan* und *Kochmann* nicht bewährt.

9. Die *Rö-Reizbestrahlung der langen Röhrenknochen* hat ebenfalls keine Wirkung auf die Blutungsbereitschaft; gelegentlich scheint sich nach einem negativen Intervall von 6—10 Tagen die Thrombocytenzahl im strömenden Blute zu erhöhen.

Literaturverzeichnis.

Der größte Teil der Literatur findet sich in den zusammenfassenden Werken von:

Askanazy, Handbuch der pathologischen Anatomie von Henkel-Lubarsch. **2**, 979. — *Baar-Stransky*, Hämatologie des Kindesalters. 1928. — *Birk-Schall*, Behandlg. der Kinderkrankh. mit Röntgenstrahl. Urban & Schwarzenberg 1932.

— *Frank*, Handbuch des Blutes von Schittenhelm. **2**, 289 — Erg. inn. Med. (Brugsch) **3**, 171 (1922). — *Gellhorn*, Permeabilitätsproblem. Berlin: Julius Springer 1922. — *Kretz*, Die hämorrhagischen Diathesen. 1930. — *Morawitz*, Handbuch der inneren Medizin von Mohr-Staehelin. **4**, 256. — *Naegeli*, Blutkrankheiten. 5. Aufl. 1931. — *Opitz*, Blutkrankheiten. Im Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler-Schlossmann. **1** (1931). — *Seyderhelm* u. *Lampe*, Methodik der Blutmengenbestimmung. Erg. inn. Med. **27** (1925). — *Schultz, W.*, Purpuraerkrankungen. Erg. inn. Med. **16**, 32 (1919). — *Sternberg*, Handbuch von Henkel-Lubarsch. **1**, 54.

Einzelarbeiten:

Becker, Münch. med. Wschr. **1930**, 396. — *Bernfeld*, Mschr. Kinderheilk. **51** (1931). — *v. Bernuth*, Klin. Wschr. **1925**, 830 — Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 321 — Arch. Kinderheilk. **76**, 54. — *Beyer*, Jb. Kinderheilk. **129**, 55 (1930). — *Bock* u. *Wiede*, Fol. haemat. (Lpz.) **42** (1930). — *Castro Freire*, Zbl. Kinderheilk. **27**, 67. — *David*, Med. Klin. **1925**, 1229. — *Ebbecke*, Klin. Wschr. **2**, 1725 (1923) — Pflügers Arch. **169** u. **195**. — *Ellmer*, Dtsch. Arch. klin. Med. **156**, 80—88 (1927). — *Friedemann*, Dtsch. med. Wschr. **1927**, 2193. — *Gerlach*, Münch. med. Wschr. **1932**. — *Glanzmann*, Jb. Kinderheilk. **81**; **83**; **84**. — *Griesbach*, Dtsch. med. Wschr. **1921** II, 1289. — *Hoff* u. *Leuwer*, Z. exper. Med. **51** (1926); **57** (1927). — *Kleinschmidt*, Jb. Kinderheilk. **81**, 1 (1915). — *Klinger*, Dtsch. Arch. klin. Med. **130**, 127 (1919). — *Leschke* u. *Wittkower*, Z. klin. Med. **102**, 649 (1926). — *Mengler*, Klin. Wschr. **1930** II, 1301. — *Nothmann*, Klin. Wschr. **1928**, 2159. — *Opitz* u. *Matzdorf*, Dtsch. med. Wschr. **1921**, Nr 18. — *Opitz* u. *Schober*, Jb. Kinderheilk. **103**, 189 (1923). — *v. Pfaundler* u. *v. Seht*, Z. Kinderheilk. **19**, 225 (1919). — *Schour*, Klin. Wschr. **1929** I, 213. — *Stephan*, Münch. med. Wschr. **1920** I, 311. — *Stern* u. *Hartmann*, Z. klin. Med. **104**, 490 (1926). — *Wedekind*, *Becker*, *Wienert*, Münch. med. Wschr. **1930**, 2049. — *Yllpö*, Z. Kinderheilk. **9**; **20**; **38**.

Marburg, Universitätskinderklinik.

(Aus dem Zentrallaboratorium des Hauptstädtischen St. Johannis-Krankenhauses Budapest. — Vorstand: Oberarzt Dr. *Julius Kiss*.)

Über den Harnsäure- und Gallenfarbstoffgehalt des Nabelschnurblutes.

Von

Dr. **Gisela Berger.**

(*Eingegangen am 17. Oktober 1932.*)

Quantitative Bestimmungen der Harnsäure und des Gallenfarbstoffes im Nabelschnurblut ergeben gewöhnlich über die Norm erhöhte Werte, so daß diese Erscheinung wohl als physiologisch betrachtet werden kann. Schon lange vor dem Bekanntwerden der feineren Methoden der chemischen Blutuntersuchung wurde auf erhöhten Harnsäure- und Gallenfarbstoffgehalt aus der Tatsache geschlossen, daß Harnsäureinfarkte der Nieren und Icterus neonatorum gewöhnliche Vorkommnisse sind, also ebenfalls für physiologische Erscheinungen gelten können. Im Sinne der schon von *Virchow* gemachten Annahmen werden diese Erscheinungen auf eine gemeinsame Ursache zurückgeführt, namentlich auf die „große Revolution in der Konstitution des Blutes", mit welcher die Anpassung des Organismus des Neugeborenen zu den veränderten äußeren Verhältnissen einhergeht. Die von jeher gemachte Erfahrung, daß bei Autopsien von schweren Fällen von Icterus neonatorum stark entwickelte Harnsäureinfarkte der Nieren besonders häufig gefunden werden, scheint ebenfalls für diese Annahme zu sprechen, und es war deshalb von Interesse, zu entscheiden, ob zwischen Harnsäure- und Gallenfarbstoffgehalt des Nabelschnurblutes ein gesetzmäßiger Zusammenhang ganz allgemein besteht.

In der neueren Zeit wurden Gallenfarbstoffbestimmungen im Blute von Neugeborenen in großer Zahl ausgeführt; so besonders von *Ylppö*, *Ada Hirsch*, *Aschoff* und *Hummel*, *Lereboullet*, *Biffi* und *Galli*, usw. Eine Vermehrung des Gallenfarbstoffes wurde bisher ausnahmslos in allen untersuchten Fällen gefunden und 1,25 mg% Gallenfarbstoffgehalt wird gewöhnlich als die Grenze betrachtet, bei welcher die ikterische Hautfärbung beim Neugeborenen aufzutreten pflegt.

Die Angaben über die Höhe des Harnsäuregehaltes sind verhältnismäßig wenig zahlreich. Nach Untersuchungen von *Kingsbury* und *Sedgewick*, *Hellmuth*, *Oettingen*, liegen die Werte in der Nähe der oberen Grenze des normalen Harnsäuregehaltes.

Quantitative Bestimmungen der Harnsäure und des Gallenfarbstoffes im Nabelschnurblut wurden von mir in 120 Fällen ausgeführt. Die Blutproben stammen von der Geburtshilflichen Abteilung des Krankenhauses und wurden mir von Herrn Oberarzt Dr. *Bela v. Nádory* in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt. Die Proben wurden in möglichst frischem Zustande verarbeitet und jedesmal Harnsäure und Gallenfarbstoff gleichzeitig bestimmt.

Bei der Ausführung der quantitativen Bestimmungen wurden die bekannten colorimetrischen Verfahren befolgt, bei welchen ich das *Pulfrich*sche Stufenphotometer mit bestem Erfolge anwendete. Zur Harnsäurebestimmung diente mir das Verfahren von *Folin* und *Wu*. Zur Bilirubinbestimmung verwendete ich die von

Tabelle 1.

Harnsäure	Bilirubin	Harnsäure	Bilirubin	Harnsäure	Bilirubin	Harnsäure	Bilirubin
2,68	1,65	4,00	1,75	4,72	2,08	5,50	1,45
2,77	1,85	4,00	1,78	4,72	1,17	5,53	2,38
2,81	1,52	4,00	1,42	4,74	1,85	5,55	1,90
2,84	1,69	4,05	2,14	4,75	1,78	5,58	1,60
5 3,00	1,68	35 4,10	2,07	65 4,75	1,01	95 5,67	3,24
3,15	1,88	4,11	1,44	4,76	2,34	5,70	1,00
3,15	1,38	4,11	2,22	4,80	1,16	5,78	1,37
3,17	1,65	4,13	2,19	4,86	1,65	5,78	1,11
3,38	1,65	4,14	1,75	4,90	1,00	5,80	1,75
10 3,43	1,60	40 4,18	1,79	70 4,90	2,07	100 5,87	2,15
3,44	1,87	4,19	1,40	4,92	1,36	5,88	1,82
3,45	2,26	4,28	2,15	4,92	1,21	5,88	2,07
3,48	1,42	4,28	2,36	4,96	1,54	6,00	1,37
3,48	2,43	4,30	1,68	4,98	2,02	6,03	1,88
15 3,56	1,41	45 4,35	2,35	75 4,99	2,27	105 6,18	2,56
3,53	1,88	4,42	1,88	5,00	2,58	6,22	2,17
3,57	2,08	4,43	1,11	5,00	1,65	6,29	1,62
3,63	1,65	4,48	2,76	5,03	1,88	6,35	1,41
3,64	1,51	4,50	1,95	5,05	1,68	6,35	2,25
20 3,67	3,28	50 4,50	1,00	80 5,07	1,95	110 6,38	1,51
3,72	2,27	4,53	1,95	5,13	2,76	6,40	3,37
3,75	1,55	4,55	1,42	5,15	2,02	6,57	1,11
3,81	1,78	4,60	1,23	5,20	1,85	6,65	2,97
3,83	1,85	4,62	1,78	5,23	0,93	6,68	2,94
25 3,87	3,08	55 4,64	1,19	85 5,25	1,01	115 6,69	1,38
3,87	1,78	4,65	2,11	5,30	1,41	6,69	1,10
3,87	1,75	4,65	1,28	5,38	1,68	6,94	1,58
3,88	1,82	4,68	2,18	5,40	1,45	7,25	2,31
3,91	2,15	4,69	1,35	5,45	1,78	8,00	0,81
30 3,93	1,45	60 4,71	1,88	90 5,48	2,27	120 8,48	1,68

Heilmeyer ausgearbeitete Methode, bei welcher die Colorimetrie mit der nach dem Verfahren von *Jendrassik* und *Czike* hergestellten Salzsäureverbindung des Bilirubins vorgenommen wird.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen fasse ich in der folgenden Tab. 1 zusammen. Der Übersichtlichkeit halber sind in dieser Tabelle die 120 untersuchten Fälle nach den wachsenden Werten der Harnsäuremengen geordnet (Milligrammprozent).

Aus der Gesamtheit der Ergebnisse fassen wir nun zunächst die auf den Harnsäuregehalt bezüglichen Angaben schärfer ins Auge. Die Tatsache findet durch dieselben von neuem Bestätigung, daß der Harnsäuregehalt des Neugeborenenblutes über die Norm erhöht ist. Werte unter 3 mg% kommen bloß ausnahmsweise (4 Fälle) vor; in 72 Fällen (60%) lagen die Werte zwischen 3—5 mg% und in 45 Fällen (37,5%) betrug der Harnsäuregehalt 5—8,48 mg%.

Der aus 120 Fällen berechnete mittlere Harnsäuregehalt beträgt: 4,87 mg%.

Bekanntlich werden Harnsäurebestimmungen gewöhnlich im Vollblut und nicht im Blutserum ausgeführt. Die in der obigen Tabelle enthaltenen Angaben beziehen sich aber auf den Harnsäuregehalt des Blutserums. Ich hielt es für angezeigt, vergleichende Untersuchungen auszuführen, und verwendete zu diesem Zwecke Blutproben von gesunden 5—15 Jahre alten Kindern. Die Harnsäurebestimmungen im Vollblut und im Blutserum ergaben folgende Werte (Tab. 2).

Tabelle 2. *Harnsäuremengen im Vollblut und im Blutserum gesunder Kinder.*

Vollblut mg%	Blutserum mg%	Vollblut mg%	Blutserum mg%
2,08	1,38	3,85	4,00
2,96	2,64	4,00	3,30
3,08	2,22	4,16	2,95
3,47	3,40	4,56	3,30
3,70	2,77	4,67	3,08
3,80	3,31		

Wenn auch die Zahl der ausgeführten Untersuchungen verhältnismäßig gering ist, so kann auf Grund derselben angenommen werden, daß zwischen Harnsäuregehalt des Vollblutes und des Serums keine strenge Gesetzmäßigkeit festgestellt werden kann. Im allgemeinen ergibt hier die Bestimmung im Serum geringere Werte; die Unterschiede waren aber keine bedeutenden.

Die letzteren Befunde stehen nun im Widerspruch mit den Angaben von *Wu*, denen zufolge der Harnsäuregehalt des Blutplasmas etwa doppelt so groß zu sein pflegt als derjenige des Vollblutes. Den Widerspruch kann ich mir nicht erklären. Allerdings kamen *Bornstein* und

Grisbach sowie auch *Steinitz* zu Ergebnissen, welche von denjenigen von *Wu* ebenfalls vollkommen abweichen.

Untersuchungen, welche ich im Blutserum gesunder Kinder ausführte, ergaben im allgemeinen für Harnsäure Werte zwischen 2 bis 4 mg%; Werte über 4 mg% konnte ich nie feststellen. Auf jeden Fall glaube ich behaupten zu können, daß der Harnsäuregehalt des Neugeborenen über die Norm erhöht zu sein pflegt.

Noch viel bedeutender ist die Erhöhung des Bilirubingehaltes. Beim Neugeborenen gehört erhöhter Bilirubingehalt überhaupt zur Regel.

Werte von 1,0 mg% und etwas darunter kamen im Nabelblut selten vor (4 Fälle). Da aber 1,0 mg% schon eine geringe Erhöhung über die Norm bedeutet, sind wir zu der Annahme berechtigt, daß der Bilirubingehalt des Neugeborenenblutes unter allen Umständen erhöht ist. In 89 Fällen (75%) enthielten die Seren mehr als 1,5 mg% Bilirubin; die größte Menge entsprach einem Werte von 3,37 mg%.

Der aus sämtlichen Bestimmungen berechnete mittlere Bilirubingehalt entspricht einem Werte von 1,60 mg%.

Aus der Gegenüberstellung der Werte der Harnsäure und des Bilirubins ist nun zu ersehen, daß zwischen den letzteren ein gesetzmäßiger Zusammenhang nicht besteht. Wir kommen zu eindeutigen Ergebnissen, wie immer wir die Berechnungen ausführen. Wenn wir z. B. den mittleren Gallenfarbstoffgehalt für die ersten zwei Kolumnen der Tab. 1 — also für die Fälle mit niedrigerem Harnsäuregehalt — berechnen, erhalten wir die Zahl 1,64; für die übrigen Fälle, in welchen also der Harnsäuregehalt verhältnismäßig hoch ist, ergibt die gleiche Berechnung den Wert von 1,57. Der Unterschied ist also ein unbedeutender.

Besondere Erwähnung verdienen die Verhältnisse, welche wir in einem Falle von Zwillingsgeburt zu beobachten Gelegenheit hatten. Es handelte sich um zweieiige Zwillinge verschiedenen Geschlechts. Die Neugeborenen waren gut entwickelt; beide von nahezu 4 kg Gewicht, das Mädchen stark ikterisch. Die Ergebnisse der ausgeführten Bestimmungen sind in der Tab. 1 unter Fall 67 und Fall 76 eingereiht. Der Harnsäuregehalt wies keine bedeutenden Unterschiede auf: 4,80 und 5,00 mg%; demgegenüber waren die Unterschiede im Bilirubingehalt ganz bedeutend: bei dem ikterischen Mädchen 2,58 mg%, beim Knaben 1,10 mg%.

Die letzteren Beobachtungen würden an und für sich zum Beweis dessen genügen, daß Harnsäure- und Bilirubingehalt im Organismus des Neugeborenen voneinander unabhängig und in verschiedener Weise geregelt werden.

Zusammenfassung.

Bei an 120 Nabelschnurblutproben ausgeführten Untersuchungen wurden für Harnsäure Werte zwischen 2,68—8,48 mg% (mittlerer

Gehalt 4,97 mg%) — für Gallenfarbstoff Werte zwischen 0,81—3,37 mg% (mittlerer Gallenfarbstoffgehalt 1,60 mg%) festgestellt. In den einzelnen Fällen besteht zwischen Harnsäure- und Gallenfarbstoffgehalt kein gesetzmäßiger Zusammenhang. Erhöhter Gallenfarbstoffgehalt kommt bei hohem und niedrigerem Harnsäuregehalt ungefähr gleich häufig vor.

Literaturverzeichnis.

Kingsbury u. *Sedgewick*, Amer. J. Dis. Childr. **14**, 98 (1917). — *Hellmuth*, Arch. Gynäk. **123**, 57. — *Oettingen*, Arch. Gynäk. **129**, 115. — *Heilmayer* u. *Krebs*, Biochem. Z. **223**, 352 (1930). — *Jendrasik* u. *Czike*, Z. exper. Med. **60**, 554 (1928). — *Wu*, J. of biol. Chem. **51**, 21 (1921). — *Bornstein* u. *Griesbach*, Biochem. Z. **101**, 184 (1919). — *Steinitz*, Hoppe-Seylers Z. **90**, 108 (1914).

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. — Vorstand: Professor Dr. *C. Noeggerath.*)

Untersuchungen über die Phosphatstoffwechselstörung bei Rachitis.

VII. Mitteilung.

Über Rachitis und Tetanie bei Gallenfistelhunden*.

Von

Walter Heymann.

Mit 10 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 25. Oktober 1932.*)

Es gilt heute als gesicherte Tatsache, daß der Entstehungsmechanismus der Hypophosphatämie ein Kardinalproblem zur Frage der rachitischen Ossifikationsstörung darstellt. Die Klärung dieser Frage ist aus naheliegenden Gründen fast ausschließlich an das Tierexperiment gebunden.

Die zur Verfügung stehenden, experimentell erzeugbaren Formen von Rachitis an Tieren hatten aber bisher den schwerwiegenden Nachteil, daß die Störungen des P- und Ca-Stoffwechsels, die beim Menschen spontan unter dem Mangel an bestrahltem Ergosterin entstehen, beim Tier künstlich durch Diätänderungen gesetzt werden mußten. Eine experimentell erzeugbare, nur durch Vitamin-D-Mangel bedingte Tierrachitis, die in völliger Analogie zur Rachitis des Säuglings stünde, gab es bisher nicht. Das eigentlich Erforschungsbedürftige, nämlich das Entstehen einer sich spontan entwickelnden rachitischen Stoffwechselstörung beim Tier, mußte zum größten Teil durch gewaltsame Nahrungsänderungen künstlich von vornherein erzeugt werden. Dies mag einer der Gründe sein, die der Aufklärung der stoffwechselchemischen Rachitisforschung bisher hindernd im Wege standen.

Eine weitere Schwierigkeit bestand darin, daß auch diätetisch eine Rachitis (wenn man vom Affen absieht) nur bei der Ratte einwandfrei erzeugt werden konnte (*Freudenberg*[1]), einem kleinen Versuchstier, das vielen Fragen schon aus dem Grunde methodisch unüberwindliche Schwierigkeiten entgegensetzte. Es mußte daher einen wesentlichen

* Ausgeführt mit Unterstützung der *Freiburger Wissenschaftlichen Gesellschaft*, der auch an dieser Stelle herzlich gedankt sei.

Fortschritt bedeuten, eine Rachitis bei einem großen Versuchstier, ohne eingreifende Nahrungsänderungen experimentell erzeugen zu können.

Dieses Bedürfnis, das sich zur Fortführung meiner eigenen Arbeiten besonders dringlich gestaltete, hat mich veranlaßt, der Frage nachzugehen, ob die seit *Pawlow*[2] bekannte, bei Gallenfistelhunden auftretende Knochenerkrankung rachitischer Natur sei.

Bisher ist diese Frage ungeklärt geblieben. Den Arbeiten von *Looser*[3], *Gillert*[4], *Dietrich*[5], *Tamann*[6], *Emerson*[7] u. a. ist im wesentlichen nur die Bestätigung der *Pawlow*schen Angaben zu entnehmen, wobei vor allen Dingen die chemischen Untersuchungen unzureichend blieben, um die Frage der Rachitis klären zu können. Osteoporose, Knochenatrophie, osteoporotische Malacie sind die Bezeichnungen, mit denen die Knochenveränderungen gekennzeichnet sein sollten. Der wichtigste Fehler aber dürfte der sein, daß weder das Alter der Tiere, noch das Moment der Lichtzufuhr genügend berücksichtigt wurde, Bedingungen, die dem Pädiater für die Entstehung der Rachitis genügend bekannt sind.

Ich habe daher meine Versuche an *jungen, wachsenden Hunden* ausgeführt, die vom Zeitpunkt der Operation an, bei einer aus Krankenhausabfällen bestehenden Mischkost, unter *Lichtabschluß* aufwuchsen.

Tiermaterial und Methodik.

Das Tiermaterial bestand aus 6 Hunden. Das 1. Tier (Hund 1, kurzhaarige schwarze Terriermischung) wurde im Alter von 4—5 Monaten operiert und lebte seit seinem 3. Monat in einer im Keller befindlichen Kiste, die ihm nur beschränkte Bewegungsfreiheit ermöglichte. Die übrigen 5 Hunde (weiße, langhaarige, große Pudelmischung) entstammten einem Wurf. 3 Tiere (Hund 3, 4 und 5) wurden im Alter von 6—7 Wochen operiert, und lebten mit der ebenfalls unter Lichtabschluß gehaltenen Kontrolle (Hund 6) im gleichen Keller, in geräumigen Boxen, in denen sie laufen und springen konnten. Hund 7 schließlich diente als Lichtkontrolle; er wurde wesentlich besser ernährt und gepflegt, so daß die Gewichtsentwicklung dieses Tieres nicht völlig mit der der übrigen Tiere vergleichbar ist.

Die *Gallenfistel* wurde bei den Tieren so angelegt, daß nach doppelter Unterbindung und Durchtrennung des Ductus choledochus möglichst nahe dem Duodenum, die Gallenblase aus ihrem Leberbett stumpf gelöst und in die Bauchhaut eingenäht wurde. Nach ihrer Eröffnung wurde sie, wie auch im weiteren Verlauf, je nach Bedarf durch Gummidrains offen gehalten. Ein aufsaugender fester Verband aus Watte und Zellstoff hinderte die Tiere daran, an ihrer Wunde zu lecken. Der Verband wurde alle 2—3 Tage gewechselt. Die Ernährung bestand aus Krankenhausabfällen. Nur zu den Stoffwechselversuchen wurde zerkleinerter und in Wasser aufgeweichter Hundekuchen benutzt.

Das klinische Verhalten der Tiere.

In der Tab. 1 sind alle Daten wiedergegeben, die das Gedeihen und die äußerlich wahrnehmbaren Veränderungen der Tiere kennzeichnen:

Während der ersten 6 Wochen nach der Operation entwickeln sich die Gallenfistelhunde ebenso gut wie ihre Kontrollen: ihre Gewichts-

Datum	III	V	IV	VI	VII
	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum
1931	1932	1932	1932	1932	1932
August bis September im Dunkeln	4. II. Gew. 3,5 kg	4. II. Gew. 3,2 kg	4. II. Gew. 3,4 kg	4. II. Gew. 2,8 kg	4. II.
6. X. Gew. 9,5 kg	11. II. Operation	13. II. Operation	12. II. Operation	1. III. Gew. 6,4 kg	Gew. 3,7 kg
8. X. Operation	1. III. Gew. 6,5 kg	1. III. Gew. 5,1 kg	1. III. Gew. 6,3 kg	14. III. Gew. 8,6 kg	14. III.
26. X. Frißt schlecht. Steht ungern	14. III. Gew. 7,4 kg	14. III. Gew. 6,2 kg	14. III. Gew. 7,4 kg	30. III. Gew. 8,6 kg	Gew. 4,1 kg
18. XI. Gew. 8,05 kg	30. III. Gew. 7,0 kg	Rosenkranz +. Epiphysen +	Fistel läuft spärlich trotz Drainagen	21. IV. Gew. 10,7 kg	20. IV.
20.—28. XI. Stoffwechselversuch	Läuft kaum noch	30. III.—9. IV. Stoffwechselversuch.	Unregelmäßig	30. V. Gew. 12,8 kg	Gew. 12,5 kg
30. XI. Gew. 7,5 kg	21. IV. Frißt schlecht. Gew. 7,1 kg	Läuft kaum noch.	21. IV. Gew. 8,0 kg	6.—13. VI. Stoffwechselversuch	31. V.
20. XII. Rosenkranz + Knickt ein, „Spreiz- und Senkfuß“	26. IV.—9. V. Stoffwechselversuch I	Frißt schlecht	Läuft. Frißt gut	13. VI. Gew. 13,7 kg	Gew. 16,8 kg
	9. V. Gew. 6,5 kg	21. IV. Gew. 5,8 kg	19.—28. V. Stoffwechselversuch	17. VIII.	29. VII.
1932	Will nicht mehr stehen	Knochen schmerzhaft.	19. V. Gew. 8,65 kg	Gew. 13,9 kg	Gew. 19,5 kg
12. I. Gew. 8,0 kg	18. V. Probeexcision I	Steht nicht mehr.	Läuft. Springt. Munter		
27. I. Tonisch klonische Krämpfe	31. V.—8. VI. Vigantol I. tägl. 50 E. p. os	12. V. Oberschenkelfraktur	28. V. Gew. 8,6 kg		
28. I. Gew. 7,7 kg	8. VI. Gew. 7,5 kg	30. V. Gew. 5,5 kg	31. V. In Narkose †		
Spontan keine Krämpfe. Nur noch auf Berührung. Somnifen intrakardial †	1. VII.—9. VII. Stoffwechselversuch II	Magert stark ab			
	Dabei tägl. 50 E. Vigantol II	12. VII. Gew. 4,4 kg			
Am 6. X. 31. etwa 5 Monate alt.	1. VII. Gew. 7,0 kg	Beim Halten zur Blutentnahme †			
	9. VII. Frißt gut. Gew. 7,4 kg. Steht wieder u. läuft, springt, bellt				
	16. VII. Gew. 7,4 kg				
	22. VII. Probeexcision II				
	22.—29. VII. 50 E. Vigantol III tägl.				
	29. VII. Gew. 7,8 kg				
	17. VIII. Gew. 9,3 kg				
	Springt. Sehr munter				
	29. VIII. Gew. 10,9 kg				
	14. IX. Gew. 9,1 kg				
	28. IX. Gew. 9,0 kg. Weniger lebendig. Läuft weniger				

Gleicher Wurf. Am 4. II. 1932: 6 Wochen alt.

zunahme, Motilität und Freßlust bleiben während dieser Zeit ausgezeichnet. Somit entfällt ohne weiteres der Einwand, daß der Operationsshock irgend etwas mit den weiteren Veränderungen zu tun haben könne. Etwa nach der 6. Woche aber nehmen die Hunde fortlaufend an Gewicht ab und fangen an, schlechter zu fressen. Sie werden immer ruhiger, und etwa zu dieser Zeit kommt es zu nachweisbaren Knochenstörungen: die Tiere laufen und springen nicht mehr, laufen ungeschickt, mit gekrümmten Extremitäten, wobei die Vorderläufe o-förmig, die Hinterläufe x-förmig verbogen sind und die Pfoten flach, ohne Federung in den Sprunggelenken aufgesetzt werden. Die Epiphysen sind deutlich verdickt, die Rippenepiphysen werden als „Rosenkranz" tastbar. Das Fell wird struppig, die Haare fallen aus, die Tiere sehen immer elender, magerer und kachektisch aus, so daß sie, wie z. B. Hund 5, an Kachexie sterben können. Dieses Tier starb vor einer Blutentnahme (die immer aus der Femoralvene vorgenommen wurden) während es gehalten wurde, im Arm eines Assistenten.

Hund 1 starb nicht an Kachexie, sondern bekam plötzlich (und zwar $3^3/_4$ Monate nach Anlegung der Fistel) *Krämpfe;* er lag zuerst krampfend, später erschlafft und bewußtlos in seiner Kiste. Lag er erschlafft, so zuckte er beim Berühren sofort zusammen und bekam kurzdauernde klonische Zuckungen. Bei der Sektion des Tieres konnte keine sonst in Frage kommende Todesursache gefunden werden. Wir werden noch darauf zurückkommen. Der Tod des Tieres wurde schließlich künstlich durch intrakardiale Somnifeneinspritzung hervorgerufen.

Die Gewichtskurve des Hundes 3 fällt, wie bei den anderen Tieren auch, 5 Wochen nach der Operation ab. Das Tier fing an schlecht zu fressen, wurde matt, fraß nur noch im Liegen, wollte nicht mehr laufen, hatte gekrümmte Extremitäten mit verdickten Epiphysen und deutlich tastbaren Rosenkranz. Im Abstand von 5 Wochen bekam es daraufhin 2mal 8 Tage lang 50 Einheiten Vigantol mit der Nahrung. Die Gewichtskurve bog daraufhin schlagartig um; nach 3 Wochen bot das Tier ein völlig verändertes Bild: es fing wieder an gut zu fressen, stand spontan, fing an zu springen und bellte. Die Knochen wurden wieder gerade. Heute, 8 Monate nach Anlegung der Fistel, ist das Tier nach einer dritten 8tägigen Vigantolperiode sehr munter, wiegt über 10 kg und unterscheidet sich bis auf das zurückgebliebene Wachstum in keiner Weise von der nichtoperierten Dunkelkontrolle. Es läuft und bellt, springt und ist munter.

Hund 4 schließlich hatte nie etwas von Kachexie, Beinschwäche und Freßunlust erkennen lassen. Bei diesem Tier lief aber auch die Fistel nur spärlich trotz dauernder Gummirohrdrainage. Bei der Sektion*

* Herr Prof. *Büchner* vom hiesigen Pathologischen Institut (Geheimrat *Aschoff*) hatte die Liebenswürdigkeit, die Sektionen selbst auszuführen und die Präparate zu begutachten. Es sei ihm auch an dieser Stelle herzlichst gedankt.

zeigte es sich, daß die Fistel durch Einmündung eines Gallenganges unterhalb der Unterbindungsstelle höchst unvollkommen war. Es war schätzungsweise nur etwa $^1/_4$ des Gallengangsystems ausgeschaltet gewesen.

Beim Hund 1 war, dem Sektionsbefund nach, der Gallenabfluß zum Darm vollständig gesperrt, bei Hund 5 fast total (etwa zu $^3/_4$) gedrosselt. Der negative Ausfall der Hydrobilirubinproben im Stuhl des Hundes 3 gestattet noch nicht die Annahme eines kompletten Gallengangverschlusses, da bei Hund 5, trotz dem mehrfach negativen Ausfall der *Schlesinger*schen Probe die Gallenzuleitung zum Darm allerdings nur noch spurenweise offen war.

Kontrolle 6

Fistelhunde 5 3

Abb. 1. 5 Monate nach der Operation.

Die Kontrollhunde 6 und 7 schließlich nahmen fortlaufend an Gewicht zu, waren munter und blieben von jeglichen Krankheitszeichen verschont. Ein Aufwachsen im Dunkeln macht, wie ja schon genügend bekannt ist, Hunden nichts aus.

Die Abb. 1 demonstriert die geschilderten Veränderungen. Die Aufnahme wurde am 1. VII. 32, also fast 5 Monate nach der Operation, gemacht. Es sei nur kurz noch einmal auf die Dystrophie der Fisteltiere 3 und 5 hingewiesen, die gehalten werden müssen, da sie kaum noch stehen können. Die gekrümmten Vorderläufe des Hundes 5 zeigen verdickte Epiphysen, während diese Veränderungen beim Hund 3 durch die erste Vigantolperiode (vom 31. V. bis 8. VI. 32) schon wesentlich gebessert sind. In der Mitte sitzt die offensichtlich völlig gesunde Dunkelkontrolle Hund 6.

Der Phosphor- und Calciumstoffwechsel.

Aus der Abb. 2, die die P- und Ca-Werte im Blut der Versuchstiere wiedergibt, ist ohne weiteres ersichtlich, daß es bei den erfolgreich operierten Tieren 1, 3 und 5 zu einer ausgesprochenen *Hypophosphatämie* kam. Dabei wurden konstante Senkungen von über 50% erreicht. Sehr instruktiv war die Bestätigung der bekannten, aber sehr wichtigen Tat-

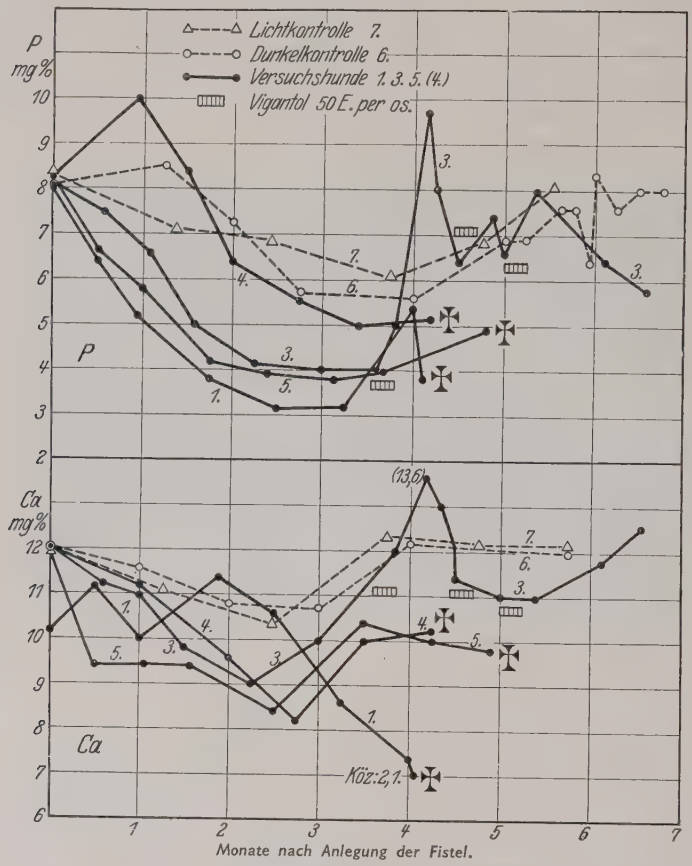


Abb. 2. Anorganischer P und Ca im Blut.

sache, daß die Hypophosphatämie der Entwicklung der Knochenstörung vorausging: Die Hypophosphatämie entwickelte sich schon 2—4 Wochen nach der Operation, also zu einer Zeit, in der die Tiere sich ihrem allgemeinen Verhalten nach noch völlig wie gesunde verhielten, während die Knochenstörung klinisch und röntgenologisch frühestens in der 6. Woche faßbar wurde. Bei der Dunkelkontrolle 6 wie bei dem unzulänglich operierten Fistelhund 4 kam es zu keiner sicher nachweisbaren

Senkung des anorganischen Blutphosphates, was mit dem klinischen und röntgenologischen Befund in Übereinstimmung steht, so daß wir das Tier 4 weiterhin als Kontrolle führen können.

Die Blutkalkkurven verlaufen bei den operierten Tieren auffällig unruhig. Im Stadium des schwersten Krankseins findet sich eine mäßige Hypocalcämie, wobei Senkungen um 1—2 mg% erreicht werden, Veränderungen, die wir auch bei schweren Rachitisfällen beim menschlichen Säugling finden.

Nur bei Hund 1, von dem wir den Krampfzustand schon erwähnten, findet sich etwa 2 Monate nach Anlegung der Fistel eine fortlaufend zunehmende Hypocalcämie. Als die Krämpfe einsetzten, fand sich ein Wert von 7,4, am folgenden Morgen von 7,0 mg% Ca, statt 12,0 mg% Ca; also eine als pathologisch zu bewertende Senkung des Blutkalkes, die beim menschlichen Säugling einer Hypocalcämie von etwa 5—6 mg% entsprechen würde. Die Untersuchung der elektrischen Erregbarkeit zeigte ebenfalls dieselben Veränderungen, wie wir sie bei der Tetanie des Säuglings finden:

KÖZ	2,1	statt > 5,0
KSZ	1,9	„ 2—3,0
ASZ	2,0	„ 4—5,0
AÖZ über	5,0	„ > 5,0

bei den Kontrolltieren. Im Beginn des Krampfzustandes fand sich des weiteren, wie die Abb. 2 zeigt, eine spontane Erhöhung des anorganischen Phosphats im Blut von 3,2 auf 5,4 mg%. Berücksichtigt man noch die schon erwähnte mechanische Übererregbarkeit, *so vervollständigt sich das Bild des Krampfzustandes bei diesem Tier restlos zum Bild der Säuglingsspasmophilie.* Es sei nur noch darauf hingewiesen, daß der Zustand in jeder Hinsicht spontan entstanden sein muß. Bei der Sektion fand sich kein Anhaltspunkt für irgendeine interkurrente Erkrankung anderer Art. Histologisch boten Lungen, Niere, Leber bis auf geringe Hämosiderinablagerungen völlig normale Bilder.

Aus der Abb. 2 ergibt sich weiter, daß sowohl die Hypophosphatämie wie die Hypocalcämie beim Hunde 3 prompt, und zwar bei 3maliger Wiederholung an ein und demselben Tier, regelmäßig und reversibel auf *Vigantol* in der angegebenen Dosierung reagierten. Schon an dieser Stelle möchte ich auf das Abrupte und Überschießende der Vigantolwirkung hinweisen. Sie scheint mir für die Genese des ganzen Zustandes von Bedeutung zu sein, denn das gleiche Vigantolpräparat hatte in gleicher Dosierung beim Kontrolltier 6 überhaupt keinen sicheren Einfluß auf den Ca- oder P-Gehalt des Blutes. Die Erhöhung des anorganischen Blutphosphates ging beim Hunde 3 der Knochenheilung um gut 3 Wochen voraus. Wiederum bestätigt sich die schon erwähnte Er-

fahrung, die für die pathogenetische Bedeutung der Hypophosphatämie ein wichtiges Argument abgibt, daß nämlich die rachitische Ossifikationsstörung sich in zeitlicher Abhängigkeit vom Gang der Blutphosphatwerte befindet.

Eine *kritische Würdigung der bisherigen Befunde* führt zu dem Ergebnis, daß es *bei jungen, wachsenden Gallenfistelhunden, die unter Lichtabschluß leben, regelmäßig zu Knochenveränderungen kommt, die mit Störungen des Blutchemismus einhergehen, die für das Krankheitsbild der Rachitis beim Menschen geradezu kennzeichnend sind.*

Die *Kalk- und Phosphorstoffwechselbilanzen*, die ich in der Tab. 2 zusammengestellt habe, führen zum gleichen Ergebnis. Bei den Fistel-tieren 1, 3 und 5 finden sich den Kontrollhunden 4 und 6 gegenüber wesentlich verschlechterte P- und Ca-Bilanzen. Da es sich nicht vermeiden ließ, daß größere Kotmengen mit dem Urin in Berührung kamen, muß damit gerechnet werden, daß die Kotwerte, durch Auslaugung durch den Harn, eher zu klein und die des Harns eher zu groß ausfielen. Trotzdem findet sich bei den Hunden 1 und 5 eine Mehrausscheidung des P durch den Kot, die in der Tat eher noch größer gewesen sein dürfte. Die Kalkverluste werden praktisch vollkommen durch die Kotausfuhr gedeckt. Beim Hund 1, der dem tetanischen Krampfzustand erlag, fand sich sogar eine stark negative Kalkbilanz. Beim Hunde 3 besserte sich sowohl die P- wie die Ca-Bilanz unter Vigantol in solchem Ausmaß,

Tabelle 2. *Stoffwechselversuche.*

Hund No.	1.		5.		3.		3 + 50 E. Vigantol vom 1. VII. bis 14. VII. 32 per os		4.		6.	
Datum	16. IX. bis 30. IX. 31		30. III. bis 9. IV. 32		26. IV. bis 9. V. 32		1. VII. bis 14. VII. 32		19. V. bis 28. V. 32		6. VI. b 13. VI. 3	
Gewicht	8,0—7,5		6,3—5,8		7,1—6,5		7,0—7,4		8,6—8,6		12,8—13	
Hundekuchen Futter g	1200		981		1500		3000		2000		3000	
Trockenkot g	316,5		176		158.5		339,7		287		396	
Harn ccm	1400		1100		1100		1000		1000		1525	
	Ca	P	Ca	P	Ca	P	Ca	P	Ca	P	Ca	
Zufuhr g	4,92	9,0	4,32	6,38	6,6	9,78	13,2	19,5	8,8	13,02	13,2	19
Ausscheidung												
Kot g	5,91	4,32	3,61	2,81	3,74	3,042	3,397	4,98	3,242	3,605	6,57	7,
Harn g	0	3,46	0	2,39	0	3,32	0	2,96	0	2,79	0	4,
Kot + Harn g	5,91	7,78	3,61	5,2	3,74	6,362	3,397	7,94	3,242	6,395	6,57	11
In Prozent der Zufuhr ausgeschieden im:												
Kot g	120	48	83,7	44,1	56,7	31,2	25,7	25,5	36,8	27,6	49,7	3
Harn g	0	37,5	0	37,5	0	34	0	15,2	0	21,4	0	2
Kot + Harn g	120	85,5	83,7	81,6	56,7	65,2	25,7	40,7	36,8	49	49,7	6

daß die Retention noch besser wird als bei den Kontrollhunden. Dabei wird P sowohl im Kot, als auch ganz besonders im Harn eingespart. Die Mehrausscheidung an Phosphaten durch die Nieren bei der Heilung der Rachitis ist ja auch durchaus kein obligater Befund (*György*[8]). Wie denn überhaupt immer berücksichtigt werden muß, daß die Untersuchungen zu einem Zeitpunkt angestellt wurden, der die Tiere in einem Zustand schwerster Erkrankung traf. Derartig schwere Erkrankungen an osteomalacischer Rachitis dürften heute wenigstens beim menschlichen Säugling kaum zur Beobachtung und Untersuchung kommen. Man denke nur an die Spontanheilung der Rachitis beim Menschen, die in meinen Versuchen ausgeschlossen war. Es ist daher wohl möglich, daß die gleichen Untersuchungen zum Teil anders ausfallen werden, wenn sie zu einem früheren Termin ausgeführt werden; hiermit sind wir zur Zeit beschäftigt. *Im wesentlichen geben aber schon diese Stoffwechseluntersuchungen Verhältnisse wieder, wie wir sie bei der menschlichen Rachitis wiederfinden.*

Während der Niederschrift dieser Arbeit erscheint eine Veröffentlichung von *Greaves* und *Schmidt*[9] mit P- und Ca-Stoffwechseluntersuchungen an einem Hund mit „Cholecystonephrostomie". Die sehr frühzeitig begonnenen und 17 Wochen lang durchgeführten Analysen bestätigen die obige Vermutung und geben in allen Einzelheiten Ergebnisse wieder, wie sie die rachitische Ossifikationsstörung kennzeichnen.

Die Analyse der Knochenveränderungen.

Die beschränkte Anzahl der Abbildungsmöglichkeiten zwingt mich, von der photographischen Wiedergabe der Knochen abzusehen. Das makroskopische Bild der Knochen ist aber höchst eindrucksvoll. Beim Hund 1, ein Tier, das während der Versuchsdauer kaum noch wuchs, war an den langen Röhrenknochen makroskopisch kaum ein pathologischer Befund zu erheben: die Knochen waren nicht auffällig weich oder etwa biegsam, die Epiphysenlinien nicht verbreitert. Trotzdem fanden sich mikroskopisch auch hier typische Veränderungen, auf die noch hinzuweisen sein wird. Die Rippenepiphysen hingegen waren alle verdickt und boten das bekannte Bild des „Rosenkranz". Ich entnehme dem Sektionsprotokoll (Prof. *Büchner*) den Befund an den Rippen:

„An sämtlichen Knorpelknochengrenzen fällt eine deutliche Auftreibung auf, die aussieht wie bei kindlicher Rachitis. Die Knorpelknochengrenze erscheint auf der Schnittfläche etwas unregelmäßig und der gelbe Saum unterhalb derselben auffallend breit. Einzelne Rippen frakturiert. Bindegewebige Defektbildung des Knochens ohne Callus."

Die Knochen des Hundes 5, der nach der Operation noch stark wuchs, boten ein ganz anderes Bild dar: sie waren im höchsten Grade deformiert, stellenweise geradezu eindrückbar wie Radiergummi, zeigten

z. B. am Femur kleine Cystenbildungen und periostale Knochenneubildungen; Befunde, die man bei der Spontanrachitis des Menschen kaum zu erheben gewohnt ist. Bei den typischen Veränderungen der Rippen („wie bei Rachitis“: Sektionsprotokoll), den rachitisgleichen

Abb. 3. Gallenfistelhund 1. 4 Monate nach der Operation. Rippenepiphysen.

röntgenologischen, wie vor allem histologischen Befunden, auf die wir noch zu sprechen kommen werden, glaube ich aber, daß derartig schwere Krankheitsformen eben beim Menschen kaum zur Beobachtung kommen, wo bei Lichtzufuhr sich der jahreszeitlich bedingte Heilungseffekt doch

fast in jedem, auch schwerem Falle schließlich auswirkt. Ein Tod an unkomplizierter Rachitis gibt es ja auch beim menschlichen Säugling nicht. Der Thorax dieses Tieres war ebenfalls stark deformiert. Auch dieses Tier hatte Rippenfrakturen, wobei die Frakturenden ohne jede Callusbildung bindegewebig verwachsen waren. Die Rippenepiphysen ragten, fast in Kirschgröße, verdickt als Rosenkranz deutlich hervor.

Tabelle 3. *P- und Ca-Analysen in den Rippenepiphysen (knöcherner Anteil).*

Hund Nr.	Wassergehalt	P	Ca	P	Ca	Ca/P
		g% Trockengewicht		g% Feuchtgewicht		
1	69,8	4,41	8,83	1,33	2,67	2,0
5	69,5	1,85	3,1	0,57	0,95	1,7
4	?	4,43	8,9	—	—	2,0
6	51,6	5,8	11,8	2,8	5,72	2,0

Wie aus den Daten der Tab. 3 hervorgeht, ergaben die chemischen Analysen der knöchernen Rippenepiphysen dieses Tieres 5 eine wesentliche Verminderung der P- und Ca-Werte, bei erhöhtem Wassergehalt und annähernd gleichem Ca : P-Quotienten.

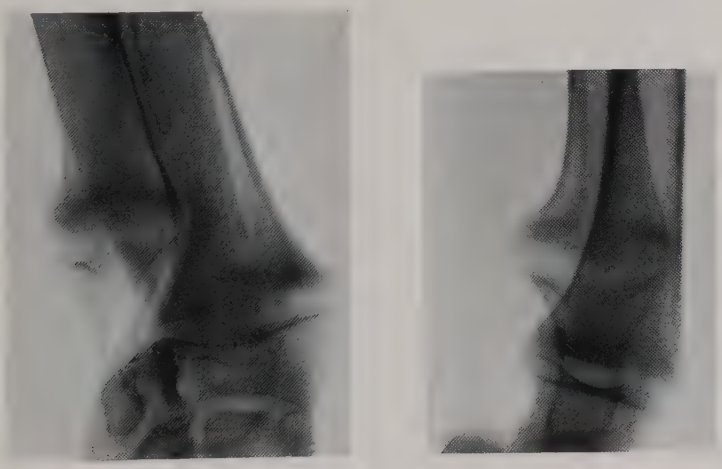


Abb. 4. Hund 5. 3 Monate nach der Operation.

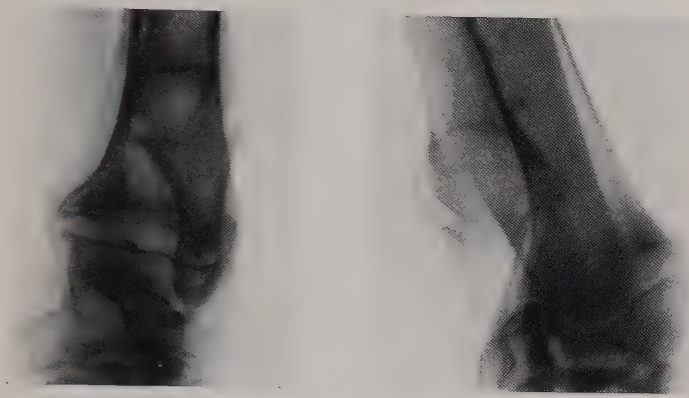
Die P- und Ca-Analysen des Hundes 1 sind mit den anderen nicht absolut vergleichbar, da dieses Tier nicht vom gleichen Wurf war. Immerhin dürfte der vermehrte Wassergehalt der Knochen sowie die normale Relation des Ca : P verwertbar sein. Ob die geringe Verminderung der Aschenbestandteile in den Knochen des Hundes 4 ausschlaggebend ist, möchte ich bezweifeln. Sie liegen möglicherweise noch im

Abb. 5. Gallenfistelhund 5. 5 Monate nach der Operation.

Schwankungsbereich der Norm. Die geringe Verminderung des Quotienten Ca : P beim Hunde 5 dürfte möglicherweise ebenfalls als Folge der außerordentlichen Schwere des Knochenprozesses anzusehen sein.

Die *röntgenologischen* Veränderungen der Knochen waren, wie die Abb. 3—6 zeigen, sehr ausgesprochen.

Die Abb. 3 gibt das Bild der Rippenepiphysen des Tetaniehundes 1 wieder. Die Aufnahme ist fast 4 Monate nach Anlegung der Fistel gemacht. Die Veränderungen der Knorpelknochengrenze im Sinne einer Exkavation, das Bild der Becherform wiedergebend, sind sehr deutlich. Im oberen Teil der Abb. 3 befinden sich 4 frakturierte Rippen, die keine



3 Monate nach der Operation. vor Vigantol.

5 Monate nach der Operation, nach Vigantol.

Abb. 6. Hund 3.

Callusbildung erkennen lassen. Ausgesprochene rachitische Veränderungen zeigen die Epiphysen der Extremitätenknochen des Hundes 5 3 Monate nach der Operation auf der Abb. 4. 2 Monate später die Knochen des gleichen Tieres, herausgeschält auf der Abb. 5. Entsprechend den wiedergegebenen chemischen Daten der Tab. 3 kommt auf dem Bild eine stärkste Aschenverarmung der weichen, biegsamen „Gummiknochen“ dieses kachektisch gestorbenen Tieres stark zur Gel-

tung. Die Deformierung des unteren Femurendes, ebenso die rachitischen Veränderungen der Epiphysen der langen Röhrenknochen sind deutlich zu ersehen. Die Abb. 6 enthält schließlich den Befund beim Hund 3: Vor der Vigantolperiode, etwa 3 Monate nach Anlegung der Fistel,

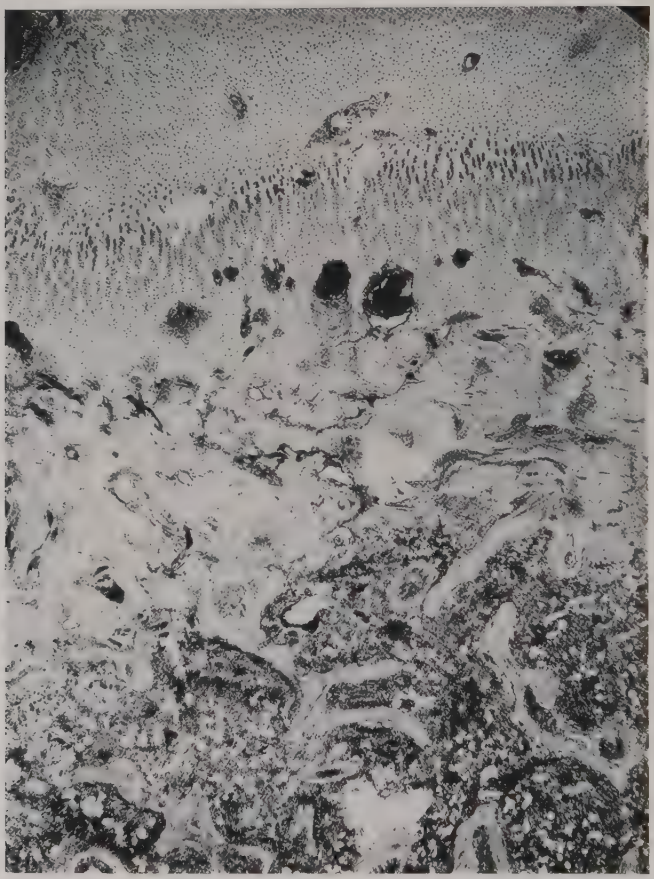


Abb. 7. Entkalkte Rippenepiphyse. 28. I. 1932. Hund 1. Stark verbreiterte Knorpelwucherungszone. Unregelmäßige Knorpelknochengrenze. Daran anschließend unverkalkt gebliebenes Osteoid. Unregelmäßiges Hineinragen von Knorpelinseln in Osteoidgewebe mit fibrösem Mark. Daran anschließend Knochenbälkchen mit myeloischem Mark.

deutliche Befunde wie bei Rachitis. 2 Monate später, 8 Tage nach der 2. Vigantolgabe, den geheilten Befund mit gerader Epiphysenlinie und frischen Kalkeinlagerungen.

Mit Recht wird zur Sicherung der Diagnose einer rachitischen Ossifikationsstörung die *histologische Kontrolle* verlangt. Diese Kontrolle war mir um so dringlicher, als das Vorkommen einer auch histologisch

gesicherten Rachitis beim Hunde von *Freudenberg* (l. c.) bestritten wird. Den bis heute bei Hunden diätetisch erzeugbaren Knochenveränderungen spricht *Freudenberg* die Rachitisnatur ab. Die histologischen Untersuchungen führten vielmehr bei diesen Formen zu Ergebnissen, die wohl als „Osteodystrophia fibrosa", nicht aber als Rachitis anzusprechen seien.

Die Histologie pathologischer Knochenveränderungen ist bekanntlich ein äußerst schwieriges Kapitel. Um so mehr bin ich Herrn Geheim-

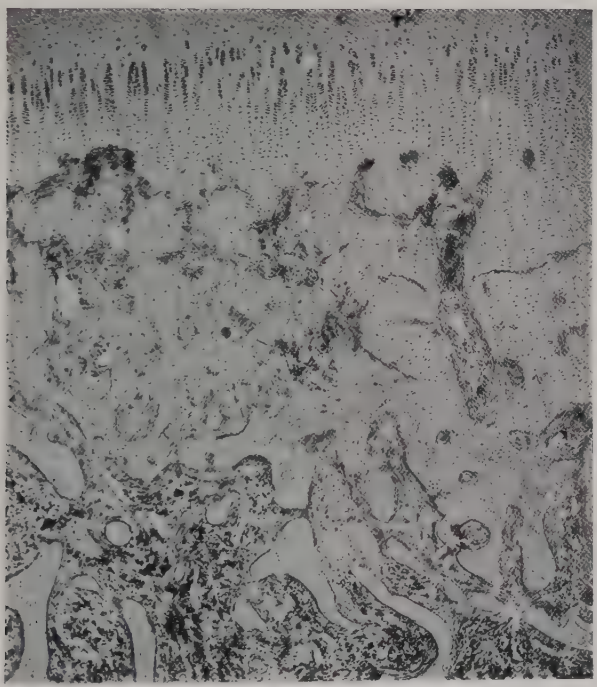


Abb. 8. Unentkalkt geschnittene Rippenepiphyse. Hund 5. 12. VII. 1932. Unregelmäßige Begrenzung und starke Verbreiterung der Knorpelwucherungszone. Anschließend kalkloses Osteoid mit fibrösem Mark. Bild der floriden Rachitis.

rat Professor Dr. *L. Aschoff* zum größten Dank verpflichtet, der die Präparate zu begutachten die Liebenswürdigkeit hatte, sowie Herrn Professor *Büchner* und Herrn Privatdozent Dr. *Giese*, die mir bei der Herstellung wie beim Studium der Bilder behilflich waren.

Das Ergebnis der histologischen Untersuchung läßt sich dahingehend zusammenfassen, daß es sich um einen Knochenprozeß handelt, der in keiner Weise einer Osteoporose oder einer Osteodystrophia fibrosa (oder Ostitis fibrosa) gleichzusetzen ist. *Die Bilder entsprechen in weitgehendstem Maße den Veränderungen, die für die echte Rachitis charakteristisch*

sind, für die der Befund vermehrter, kalkloser Knochensubstanz maßgebend ist. Wenn die Bilder in Einzelheiten nicht restlos allen Veränderungen entsprechen, die man heute bei der menschlichen Rachitis zu finden pflegt (so fanden sich z. B. mikroskopisch wahrnehmbare Frakturen mit hämosideringespeicherten Zellen), so darf das nicht wunder-

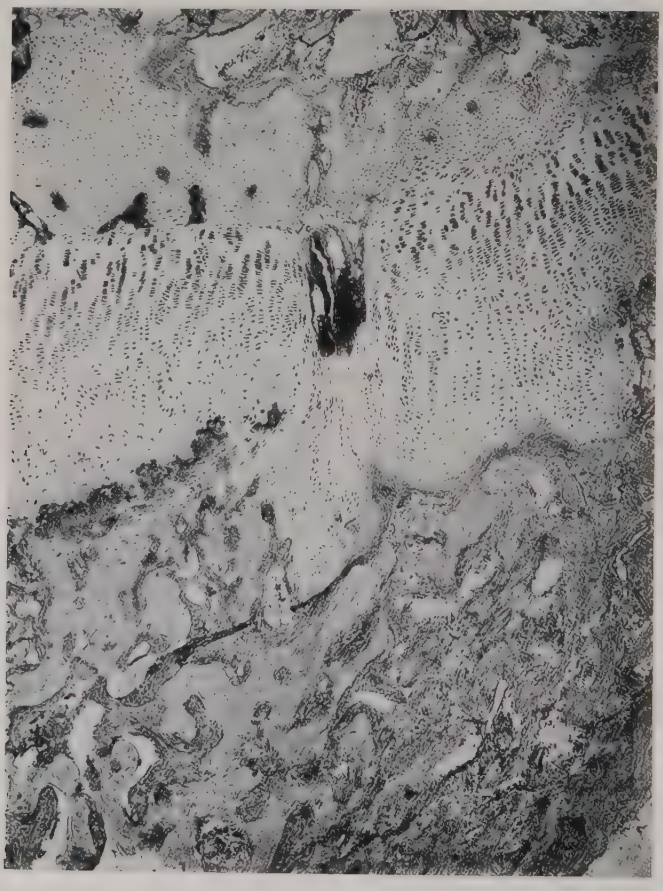


Abb. 9. Probeexcision aus der linken Ulnaepiphyse des Hundes 3. Am 18. V. 1932. *Bild vor Vigantol.* Unentkalkt geschnitten. Lupenvergrößerung. Hochgradige Verbreiterung der unregelmäßig begrenzten Knorpelwucherungszone. Anschließend reichlich Osteoid. Vollkommen kalklos. Fibröses Mark. Bild der floriden Rachitis.

nehmen: handelt es sich doch, wie schon mehrfach betont, bei den Hunden um allerschwerste Erkrankungen, die in derartiger Schwere beim Menschen kaum vorkommen. Für diese Ansicht spricht auch, daß die reinsten Rachitisbilder beim Hund 1, dem am wenigsten schwer erkrankten, erhalten wurden. Wir sind zur Zeit dabei, auch Anfangs-

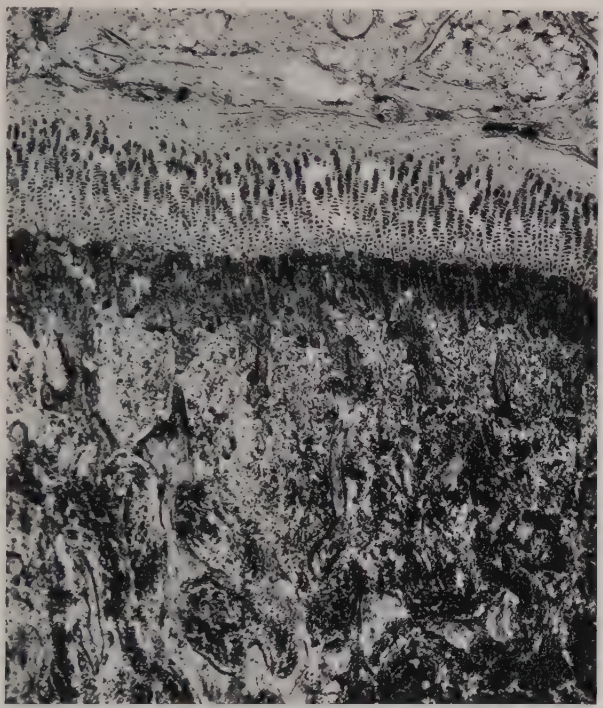


Abb. 10. Probeexcision der rechten Ulnaepiphyse des Hundes 3. Am 22. VII. 1932 entnommen. 3 Wochen *nach der 2. Vigantolperiode*. Gleiche Vergrößerung wie Abb. 9. Geradliniger Verlauf der Knorpelknochengrenze. Normal verkalkter Knochen. Myeloisches Mark.

stadien der Erkrankung histologisch zu untersuchen und werden diese Ansicht experimentell überprüfen können.

Weitere Befunde.

Vor der abschließenden Beurteilung der Gesamtergebnisse dieser Versuche seien noch einige Befunde erwähnt, die von Interesse sein dürften.

Vor 5 Jahren machten *Seyderhelm* und *Tamann*[10] auf die sog. „*Gallenfistelanämie*" aufmerksam. Ich kann die Angaben der Autoren im wesentlichen bestätigen: bei den Hunden 3 und 5 kam es zu Senkungen der Blutwerte bis zu 59 Hgb. und 3 Mill. Erythrocyten, Senkungen, die nicht, wie es *Seyderhelm* und *Tamann* angeben, bis zu $^2/_3$ der Anfangswerte gehen. Das mag aber mit dem Operationsverfahren in Zusammenhang stehen, das in meinen Versuchen keine Garantie für eine totale Gallenableitung nach außen abgibt. Außerdem handelt es sich in meinen Versuchen um junge, wachsende Tiere, die unter Lichtabschluß aufwuchsen, Bedingungen, die in den Versuchen von *Seyderhelm* und *Tamann*

nicht vorgelegen zu haben scheinen. Beim Hund 1, der dem Obduktionsbefund nach eine vollständige Drosselung der Gallenzufuhr zum Darm hatte, kam es allerdings bis zum Schluß auch nicht zur Ausbildung einer wesentlichen Anämie (82 Hgb., 4,8 Mill. Erythrocyten).

Die weitere Angabe, daß die Anämie auf Zufuhr bestrahlten Ergosterins behoben wird, bestätigte sich mir beim Hunde 3 ebenfalls: in 4 Wochen besserte sich die Anämie wesentlich: die Werte stiegen von 69 Hgb. und 4,0 Mill. Erythrocyten auf 87 Hgb. und 4,8 Mill. Erythrocyten.

Auch die Hämosiderose in Leber, Milz und Lymphknoten fand sich bei meinen Hunden, wenn auch entsprechend der nur mäßig schweren Anämie nur in geringeren Graden. Was die Genese dieser Gallenfistelanämie betrifft, so möchte ich mir auf Grund meiner Versuche selbstverständlich kein endgültiges Urteil zutrauen. Bevor aber weitgehende Schlüsse über die Bedeutung einzelner Gallenbestandteile für die rote Blutbildung gezogen werden, müßte gesichert sein, daß es sich nicht bloß um eine unspezifische Anämie bei dystrophischen oder gar kachektischen Tieren handelt. Die Besserung der Blutwerte durch Vigantolzufuhr beim Hund 3 spricht nicht dagegen, da sie mit einer wesentlichen Besserung des Allgemeinzustandes einherging. Die Beeinflussung der Anämie könnte also ebenfalls eine sekundäre Folge der Kachexiebeseitigung sein.

Ein weiterer erwähnenswerter Befund ergab sich bei der Sektion der Tiere: das ganze *lymphatische System*, besonders die Lymphdrüsen, aber auch Milz und *Peyer*sche Plaques, war bei den Fisteltieren auffällig vergrößert und die Schilddrüse bis fast zur Unauffindbarkeit verkleinert. Anatomische Befunde, die in auffälliger Weise die Ansicht von *Nitschke*[11] über die Beziehungen dieser Gewebe zur Rachitisgenese zu stützen geeignet sind. Es sei dabei darauf hingewiesen, daß nach Ansicht des Pathologen (Prof. *Büchner*) die Vergrößerung der Lymphdrüsen kaum in Zusammenhang stehen kann mit dem nur unerheblichen Hämosiderosebefund.

Ich[12] habe früher darüber berichtet, daß gewisse Phosphatester spaltende Fermente in der Dünndarmschleimhaut rachitisch gemachter Ratten eine erhebliche Verminderung erfahren. Diese Fermentverarmung der Schleimhaut ließ sich im Rattenversuch infolge der verminderten Ausscheidung der Enzyme ins Darmlumen durch Stuhlanalysen erhärten.

Wie die Tab. 4 ergibt, hatten quantitative Bestimmungen der Glycero- und Hexosediphosphatase in den Hundestühlen kein einheitliches Ergebnis. Die benutzte Methode findet sich in der erwähnten Arbeit genau wiedergegeben.

Die Werte schwanken schon bei den Kontrolltieren sehr erheblich, so daß eine Beurteilung unmöglich wird. Der stark wechselnde Faser-

Tabelle 4. *Phosphatasen im Kot.*

Hund Nr.	Datum	Alter in Monaten	Glycero-phosphatase	Hexose-diphosphatase
			in Einheiten	
1	20. XII. 1931	7	38	33
	5. I. 1932	$7^1/_2$	38	33
5	30. III. 1932	3	37	22
	12. VII. 1932	$6^1/_2$	47	48
3	27. IV. 1932	4	14	10
3 + Vigantol	19. VII. 1932	7	38	50
	17. VIII. 1932	8	49	42
4	9. V. 1932	$4^1/_2$	24	18
6	12. V. 1932	5	39	32
	19. VII. 1932	7	92	88

stoffgehalt der Hundefaeces, der die Gewichtsbestimmung der Stühle wesentlich beeinflußt, störte empfindlich. Verwertbare Ergebnisse könnten nur durch Analysen in der Dünndarmschleimhaut selbst erzielt werden.

Schlußfolgerungen.

Wenn wir nun, nach Darlegung der Befunde, die zu Beginn der Arbeit schon gestellte Frage wieder aufwerfen, ob es sich bei dem unter den geschilderten Versuchsbedingungen entstehenden Knochenprozeß um eine Erkrankung handelt, die als echte Rachitis bezeichnet werden darf, so glaube ich die Frage bejahen zu dürfen: sieht man von den genannten vereinzelten, unwesentlichen Verschiedenheiten ab, die sich durch die ungewöhnliche Schwere der Erkrankung erklären lassen, so spricht nichts dagegen: *stoffwechselchemisch, röntgenologisch, histologisch, in der Reaktion auf Zufuhr bestrahlten Ergosterins, im spontanen Auftreten eines spasmophilen Krampfzustandes findet sich das gleiche Verhalten wie bei der menschlichen Spontanrachitis, in einem Ausmaß, das bisher von keiner experimentellen Tierrachitis erreicht sein dürfte.*

Die *Genese* dieser Erkrankung läßt sich auf Grund der vorliegenden Versuche nur mit Wahrscheinlichkeit erklären: Sicher handelt es sich nicht um eine einfache Folge von Calciumverlusten. Diese wären zwar denkbar: einmal durch Ausscheidung von Kalksalzen mit der Galle nach außen, die sonst rückresorbiert würden, andererseits durch eine mangelhafte Kalkresorption im Darm durch das Fehlen von Gallensäuren oder sonstiger Gallenbestandteile im Darm (*Klinke*[13]).

Die erstgenannte Möglichkeit kommt auf Grund vorliegender Calciumanalysen in der Galle (*Gillert* l. c.) nicht in Frage; denn es ist hochgegriffen, wenn wir annehmen, daß die jungen Hunde 15 mg Ca täglich mit der Galle ausscheiden. Die zweite Möglichkeit wird ebenfalls sehr unwahrscheinlich, wenn berücksichtigt wird, daß bei andauerndem Feh-

nicht vorgelegen zu haben scheinen. Beim Hund 1, der dem Obduktionsbefund nach eine vollständige Drosselung der Gallenzufuhr zum Darm hatte, kam es allerdings bis zum Schluß auch nicht zur Ausbildung einer wesentlichen Anämie (82 Hgb., 4,8 Mill. Erythrocyten).

Die weitere Angabe, daß die Anämie auf Zufuhr bestrahlten Ergosterins behoben wird, bestätigte sich mir beim Hunde 3 ebenfalls: in 4 Wochen besserte sich die Anämie wesentlich: die Werte stiegen von 69 Hgb. und 4,0 Mill. Erythrocyten auf 87 Hgb. und 4,8 Mill. Erythrocyten.

Auch die Hämosiderose in Leber, Milz und Lymphknoten fand sich bei meinen Hunden, wenn auch entsprechend der nur mäßig schweren Anämie nur in geringeren Graden. Was die Genese dieser Gallenfistelanämie betrifft, so möchte ich mir auf Grund meiner Versuche selbstverständlich kein endgültiges Urteil zutrauen. Bevor aber weitgehende Schlüsse über die Bedeutung einzelner Gallenbestandteile für die rote Blutbildung gezogen werden, müßte gesichert sein, daß es sich nicht bloß um eine unspezifische Anämie bei dystrophischen oder gar kachektischen Tieren handelt. Die Besserung der Blutwerte durch Vigantolzufuhr beim Hund 3 spricht nicht dagegen, da sie mit einer wesentlichen Besserung des Allgemeinzustandes einherging. Die Beeinflussung der Anämie könnte also ebenfalls eine sekundäre Folge der Kachexiebeseitigung sein.

Ein weiterer erwähnenswerter Befund ergab sich bei der Sektion der Tiere: das ganze *lymphatische System*, besonders die Lymphdrüsen, aber auch Milz und *Peyer*sche Plaques, war bei den Fisteltieren auffällig vergrößert und die Schilddrüse bis fast zur Unauffindbarkeit verkleinert. Anatomische Befunde, die in auffälliger Weise die Ansicht von *Nitschke*[11] über die Beziehungen dieser Gewebe zur Rachitisgenese zu stützen geeignet sind. Es sei dabei darauf hingewiesen, daß nach Ansicht des Pathologen (Prof. *Büchner*) die Vergrößerung der Lymphdrüsen kaum in Zusammenhang stehen kann mit dem nur unerheblichen Hämosiderosebefund.

Ich[12] habe früher darüber berichtet, daß gewisse Phosphatester spaltende Fermente in der Dünndarmschleimhaut rachitisch gemachter Ratten eine erhebliche Verminderung erfahren. Diese Fermentverarmung der Schleimhaut ließ sich im Rattenversuch infolge der verminderten Ausscheidung der Enzyme ins Darmlumen durch Stuhlanalysen erhärten.

Wie die Tab. 4 ergibt, hatten quantitative Bestimmungen der Glycero- und Hexosediphosphatase in den Hundestühlen kein einheitliches Ergebnis. Die benutzte Methode findet sich in der erwähnten Arbeit genau wiedergegeben.

Die Werte schwanken schon bei den Kontrolltieren sehr erheblich, so daß eine Beurteilung unmöglich wird. Der stark wechselnde Faser-

Tabelle 4. *Phosphatasen im Kot.*

Hund Nr.	Datum	Alter in Monaten	Glycero-phosphatase	Hexose-diphosphatase
			in Einheiten	
1	20. XII. 1931	7	38	33
	5. I. 1932	$7^1/_2$	38	33
5	30. III. 1932	3	37	22
	12. VII. 1932	$6^1/_2$	47	48
3	27. IV. 1932	4	14	10
3 + Vigantol	19. VII. 1932	7	38	50
	17. VIII. 1932	8	49	42
4	9. V. 1932	$4^1/_2$	24	18
6	12. V. 1932	5	39	32
	19. VII. 1932	7	92	88

stoffgehalt der Hundefaeces, der die Gewichtsbestimmung der Stühle wesentlich beeinflußt, störte empfindlich. Verwertbare Ergebnisse könnten nur durch Analysen in der Dünndarmschleimhaut selbst erzielt werden.

Schlußfolgerungen.

Wenn wir nun, nach Darlegung der Befunde, die zu Beginn der Arbeit schon gestellte Frage wieder aufwerfen, ob es sich bei dem unter den geschilderten Versuchsbedingungen entstehenden Knochenprozeß um eine Erkrankung handelt, die als echte Rachitis bezeichnet werden darf, so glaube ich die Frage bejahen zu dürfen: sieht man von den genannten vereinzelten, unwesentlichen Verschiedenheiten ab, die sich durch die ungewöhnliche Schwere der Erkrankung erklären lassen, so spricht nichts dagegen: *stoffwechselchemisch, röntgenologisch, histologisch, in der Reaktion auf Zufuhr bestrahlten Ergosterins, im spontanen Auftreten eines spasmophilen Krampfzustandes findet sich das gleiche Verhalten wie bei der menschlichen Spontanrachitis, in einem Ausmaß, das bisher von keiner experimentellen Tierrachitis erreicht sein dürfte.*

Die *Genese* dieser Erkrankung läßt sich auf Grund der vorliegenden Versuche nur mit Wahrscheinlichkeit erklären: Sicher handelt es sich nicht um eine einfache Folge von Calciumverlusten. Diese wären zwar denkbar: einmal durch Ausscheidung von Kalksalzen mit der Galle nach außen, die sonst rückresorbiert würden, andererseits durch eine mangelhafte Kalkresorption im Darm durch das Fehlen von Gallensäuren oder sonstiger Gallenbestandteile im Darm (*Klinke*[13]).

Die erstgenannte Möglichkeit kommt auf Grund vorliegender Calciumanalysen in der Galle (*Gillert* l. c.) nicht in Frage; denn es ist hochgegriffen, wenn wir annehmen, daß die jungen Hunde 15 mg Ca täglich mit der Galle ausscheiden. Die zweite Möglichkeit wird ebenfalls sehr unwahrscheinlich, wenn berücksichtigt wird, daß bei andauerndem Feh-

len an allen Gallenbestandteilen im Darm, beim Fistelhund 3, nur unter dem Einfluß von Vigantol eine kräftigste Kalkretention möglich war. Ganz abgesehen davon würden Kalkverluste bekanntlich zwar wohl zur Osteoporose, nicht aber zum Bilde der Rachitis führen. Damit entbehrt der genannte Erklärungsversuch jeglicher Grundlagen.

Es spricht vielmehr alles dafür, daß diese Hunderachitis, auch in ihrer Genese, mit der menschlichen Spontanrachitis übereinstimmt, daß auch sie auf einen *Mangel an aktiviertem Ergosterin* zurückzuführen ist.

Solange wir allerdings keine quantitativen Analysen des Gehaltes der Gesamttiere an aktivem Ergosterin ausführen können, bleibt diese Annahme natürlich unbewiesen. Sie scheint mir aber durch zwei Momente wesentlich gestützt zu werden: einmal dadurch, daß wir bis heute, außer eingreifenden diätetischen Maßnahmen, die in meinen Versuchen nicht vorlagen, keine Bedingung kennen, die zur Rachitis führt, eben außer dem Mangel an Vitamin D. Andererseits dürfte die so außerordentlich überschießende Reaktion des Hundes 3 auf die Zufuhr nicht einmal hoher Vigantolgaben kaum anders zu deuten sein als durch die Annahme eines vorher in seiner Ergosterinbilanz stark beeinträchtigten Organismus.

Wie es allerdings beim Gallenfistelhund zur Vitamin D-Verarmung kommt, darüber sind nur hypothetische Erwägungen möglich. Da wir bisher über die primitivsten Verhältnisse des Stoffwechsels des aktiven Ergosterins nicht orientiert sind, bleibt die Beantwortung dieser Frage besser weiteren Forschungen überlassen. Selbstverständlich legt der Sterinreichtum der Galle an sich schon den Gedanken nahe, daß auch aktives Ergosterin mit der Galle ausgeschieden und damit beim Gallenfistelhund der Rückresorption entzogen wird. Wir wissen aber nichts Sicheres darüber.

Die Versuche von *Kapsinow* und *Jackson*[14], die durch Zusatz von Galle zur McCollumkost die Rattenrachitis heilen und verhüten konnten, sind nicht beweiskräftig, da der Phosphatgehalt der Galle unberücksichtigt blieb. Die Arbeiten von *Sperry*[15], *Schönheimer*[16], *Beumer* und *Heppner*[17] haben außerdem gezeigt, daß die Folgen der Gallenfistel für den Sterinstoffwechsel so mannigfaltige sind, daß Rückschlüsse für das bisher zudem noch kaum untersuchte aktivierte Ergosterin völlig in der Luft schweben würden.

Die vorliegenden Versuche scheinen mir weiterhin für die Hypothese von *Klinke*[19] von Bedeutung zu sein, die die Resorption von Kalksalzen im Darm über die Bildung löslicher und dialysabler gallensaurer Kalkkomplexsalze zu erklären sucht: Die Tatsache, daß es beim Gallenfistelhund trotz andauernden Fehlens aller Gallenbestandteile im Darm, nur unter der Wirkung der Zufuhr bestrahlten Ergosterins, zu einer stärksten Calciumretention kommt, ist mit der genannten Hypothese nicht ver-

einbar. Es sei denn, daß man die Annahme machte, daß dieses Tier seine Kalkretentionen und nachweislichen Appositionen in den Knochen aus einer verminderten Ausscheidung körpereigener Kalkbestände durch den Dickdarm bestritten hätte. Über derartige Kalkbestände kann aber dieser nachweislich kalkverarmte Hund 3 (Hypocalcämie, Knochenanalysen, zur histologischen Untersuchung unentkalkt schneidbare, weiche Knochen) unmöglich noch verfügt haben. Hier müssen *Kalksalze aus der Nahrung resorbiert* worden sein, und zwar *bei anhaltender Gallenfistel ohne Mitwirkung von Gallensäuren, ausschließlich unter dem Einfluß bestrahlten Ergosterins.* Die genannte Hypothese *Klinkes* läßt sich durch diesen Versuch, der in Übereinstimmung mit Ergebnissen von *Tamann* (l. c.), *Greaves* und *Schmidt* (l. c.) und *Taylor* und *Weld*[19] steht, experimentell nicht erhärten: *Die Bildung wasserlöslicher gallensaurer Kalkkomplexsalze ist auf Grund dieser Untersuchungen nicht das Mittel, dessen sich der Darm bei der Resorption von Kalksalzen bedient.*

Abschließend möchte ich noch darauf hinweisen, daß es mir fruchtbar erscheint, bestimmte Fragen zur Rachitisbereitschaft, die bis heute noch unter dem Namen der Konstitution geführt werden, von der Möglichkeit aus nach der individuell variablen Bilanz an aktiviertem Ergosterin anzugehen: Es wäre durchaus denkbar, daß z. B. Frühgeburten, mit ihrer außerordentlichen Rachitisbereitschaft, eine verschlechterte Vitamin D-Bilanz hätten. Bei ausreichendem Angebot in der Nahrung und bei genügender Lichtzufuhr wäre sie, auf Grund der vorliegenden Versuche, denkbar durch eine vermehrte Ausscheidung desselben in den Darm (etwa mit der Galle oder durch die Darmwand selbst?) oder aber durch eine verminderte Resorption im Darm. Wir beabsichtigen diesen Fragen nachzugehen.

Zusammenfassung.

1. Es werden Versuche an 4 jungen, unter Lichtabschluß lebenden Gallenfistelhunden und 2 Kontrollen mitgeteilt, die ohne besondere Diät, bei einer aus Krankenhausabfällen bestehenden Mischkost aufwuchsen. Unter den genannten Bedingungen kommt es zu einer Knochenerkrankung, die sich stoffwechselchemisch, röntgenologisch und histologisch als echte Rachitis identifizieren ließ. Bei einem der Hunde entwickelte sich spontan, d. h. ohne diätetische Maßnahmen, ein tetanischer Krampfzustand, der restlos den Verhältnissen der Säuglingstetanie entsprach. Diese „Gallenfistelrachitis" junger Hunde ist durch orale Vigantolzufuhr heilbar.

Es handelt sich um die erste experimentelle Tierrachitis, die nicht durch gewaltsame Nahrungsänderungen erzeugt wird, Nahrungsänderungen, die bisher der Lösung vieler Fragen zur stoffwechselchemischen

Erforschung der Rachitis hindernd im Wege standen, eine Tierrachitis, in deren Verlauf das spontane Auftreten einer Tetanie erstmals beobachtet wurde.

2. Bei laufender Gallenfistel, also beim Fehlen aller Gallenbestandteile im Darm, kommt es unter Vigantolwirkung zu ausgiebigen Calciumresorptionen im Darm. Die Resorption von Kalksalzen im Darm ist, entgegen der Hypothese *Klinkes*, demnach nicht an die Bildung von gallensauren Kalkkomplexsalzen geknüpft.

Literaturverzeichnis.

[1] *Freudenberg*, Pfaundler-Schlossmann. 14. Aufl. **1931**, 763. — [2] *Pawlow*, Verein. Ges. russ. Ärzte **72**, 314 (1904). — [3] *Looser*, Verh. dtsch. pathol. Ges. **11**, 291 (1907). — [4] *Gillert*, Z. exper. Med. **43** (1924). — [5] *Dietrich*, Beitr. klin. Chir. **134** (1925). — [6] *Tamann*, Beitr. klin. Chir. **142**, 83 (1928). — [7] *Emerson*, J. Labor. a. clin. Med. **14**, 122 (1928). — [8] *György*, Erg. inn. Med. **36** (1929). — [9] *Greaves* u. *Schmidt*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29** (1932). — [10] *Seyderhelm* u. *Tamann*, Klin. Wschr. **25** (1927). — [11] *Nitschke*, Z. Kinderheilk. **52** und Z. exper. Med. **1932**. — [12] *Heymann*, Z. Kinderheilk. **49** (1930). — [13] *Klinke*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 9, 387. — [14] *Kapsinow* u. *Jackson*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21** (1924). — [15] *Sperry*, J. of biol. Chem. **85** (1930). — [16] *Schönheimer* u. Mitarbeiter, Z. physiol. Chem. **1930** u. **1932**. — [17] *Beumer* u. *Hepner*, Z. exper. Med. **64** (1929). — [18] *Klinke*, Erg. Physiol. **26** (1928). — [19] *Taylor* u. *Weld*, Internat. Physiol. Kongreß. Rom 1932 (Bericht).

Freiburg i. Br., Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg. — Vorstand: Prof. *C. Noeggerath.*)

Die Bedeutung des lymphatischen Systems für die Genese der Rachitis.

V. Mitteilung.

Beobachtungen über die Morphologie der Rattenschilddrüse bei der diätetisch erzeugten Rachitis.

Von

Alfred Nitschke *.

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 25. Oktober 1932.*)

Wie in der vorausgehenden Mitteilung ausgeführt wurde, läßt sich die bei der Rattenrachitis beobachtete Senkung des Grundumsatzes (*Seel*[1], *Baldwin*, *Nelson*, *McDonald*[2]) auch regelmäßig bei menschlichen rachitischen Säuglingen nachweisen.

Da nach der heute am meisten verfochtenen These (vgl. *Thannhauser*, Stoffwechselkrankheiten) die Oxydationsintensität im Körper ausschließlich von dem Ausmaß der Hormonproduktion der Schilddrüse abhängen soll, so müßte also bei der Rachitis eine verminderte Schilddrüsentätigkeit vorliegen.

Diese naheliegende Folgerung gibt Veranlassung, die Bedeutung der Schilddrüse für die Pathogenese der Rachitis einer genaueren Prüfung zu unterziehen. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß sich hier fruchtbare neue Gesichtspunkte ergeben.

Methodisch läßt sich eine Verminderung der Schilddrüsentätigkeit auf verschiedenem Wege nachweisen. *Hier* soll zur Einleitung dieser Untersuchungen zunächst über morphologische Veränderungen an der Schilddrüse rachitischer Ratten berichtet werden.

Durch die sorgfältigen Arbeiten von *Bergfeld*[3] aus dem Aschoffschen Institut ist bekannt und von mir bestätigt, daß dunkellebende Ratten eine Schilddrüse zeigen, die sich durch hohes Epithel, Follikelreichtum und Mangel an Kolloid auszeichnet. Ihr anatomisches Bild spricht also für intensive Hormonproduktion. Werden die Tiere ultravioletter

* Durchgeführt mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft und der Freiburger wissenschaftlichen Gesellschaft.

Strahlung ausgesetzt, so ändert sich das histologische Bild der Schilddrüse eindrucksvoll in dem Sinn, daß sich das Epithel abflacht und die Follikel sich reichlich mit Kolloid füllen. Diese Einwirkung der ultravioletten Strahlen darf — wie ich nachweisen konnte[4] — mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Bildung aktivierten Stearins im Körper zurückgeführt werden: Die gleichen histologischen Bilder, die *Bergfeld* nach der Einwirkung von ultravioletten Licht gesehen hatte, ließen sich nämlich bei den dunkellebenden Ratten durch Verfütterung von bestrahltem Ergosterin hervorrufen.

Trotz der ganz verschiedenen Morphologie der Schilddrüsen der bestrahlten und der nichtbestrahlten Tiere war — nach *Bergfeld* — der Grundumsatz dieser Tiere völlig gleich. Auf diese bemerkenswerte Tatsache bin ich in der angeführten Arbeit schon eingegangen. Sie erscheint zunächst ganz widersinnig, denn wir müssen nach allen bisherigen Untersuchungen annehmen, daß den morphologischen Unterschieden im Bild der Schilddrüse auch Unterschiede in der Hormonabgabe entsprechen: bei dunkellebenden Tieren müßte mehr Hormon geliefert werden und somit der Umsatz höher liegen, als bei bestrahlten Tieren.

Die Schwierigkeit wird aber behoben, wenn wir zur Erklärung des geschilderten Tatbestandes (Gleichheit des Umsatzes trotz extrem verschiedener Schilddrüsenmorphologie) annehmen, daß die Oxydationen außer durch die Schilddrüse noch durch ein anderes Organ in antagonistischem — also senkendem — Sinn beeinflußt werden, wie früher ausgeführt. Die Tätigkeit dieses anderen Organs muß vom aktivierten Ergosteringehalt des Körpers abhängen, und zwar so, daß dieses Organ bei niederem Ergosteringehalt stark, bei hohem Ergosterinbestand schwach funktioniert. Sollen die Oxydationen im Organismus auf einer bestimmten Höhe gehalten werden, so muß im Fall der Ergosterinverarmung — also bei stark wirkendem Antagonisten — die Schilddrüse stark, im Fall der Ergosterinanreicherung die Schilddrüse schwach arbeiten. Auf diese Art würden die von *Bergfeld* und mir beobachteten Tätigkeitsbilder der Schilddrüse ohne Schwierigkeit verständlich. Als den verantwortlichen Antagonisten sprach ich auf Grund der früheren Untersuchungen[4] das lymphatische System an (vgl. hierzu die später folgende schematische Zeichnung!).

In den folgenden Untersuchungen hoffe ich zeigen zu können, daß dieser Vorstellung ein fruchtbarer Arbeitswert innewohnt.

Als gesicherte Tatsache darf gelten, daß bei der Rachitis eine krankhafte Minderung des Sauerstoffverbrauches vorliegt. Wenn diese wesentlich durch eine Abnahme der Schilddrüsentätigkeit zustande kommt, so ist zu erwarten, daß die Schilddrüse bei der histologischen Untersuchung Zeichen einer verlangsamten Tätigkeit aufweist. Dies wäre um so be-

merkenswerter, als sich — wie erwähnt — die Schilddrüsen dunkel- und vitamin-D-arm-lebender Tiere als besonders rasch sezernierend erwiesen hatten.

Das Ergebnis meiner umfangreichen Untersuchungen war völlig gleichmäßig: sämtliche rachitisch gemachten Tiere hatten eine Schilddrüse, die in den Follikeln Kolloid enthielt. Dieses Kolloid war zwar zart gefärbt, aber immer vorhanden und deutlich zu erkennen. Die Epithelien sind mittelhoch, die Kerne groß und deutlich strukturiert (Abb. 1).

Wenn wir dieses Bild mit den Bildern der Schilddrüse einfach dunkellebender Ratten vergleichen (hist. der Abb. 3 gleichend), so ist der Unter-

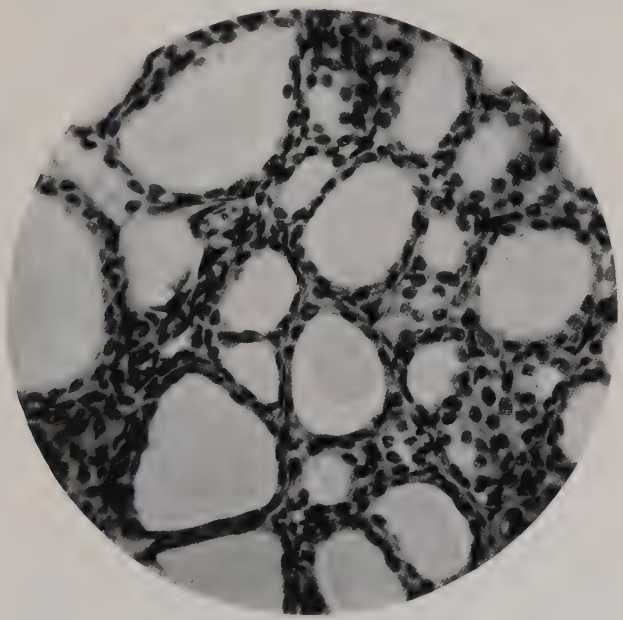


Abb. 1.

schied deutlich: *Die Schilddrüse rachitischer Ratten zeigt im Schnitt das Bild geringerer Tätigkeit, verglichen mit dem Bild der Schilddrüse gemischt* (aber vitamin-D-arm) *ernährter, dunkellebender Tiere. Im rachitischen Organismus muß also eine Besonderheit in der Schilddrüsenfunktion vorliegen.*

Da gleichzeitig mit dem Auftreten der Rachitis eine Senkung der Oxydationen eintritt, liegt es nahe, aus dem histologischen Bild auf ein Versagen der Schilddrüsentätigkeit zu schließen (vgl. auch hier die Analogie zum Winterschlaf).

Wenn das der Fall war, so mußten kleine Dosen von Vitamin D, als Zusatz zur rachitogenen Kost gegeben, ebenso wie die Oxydationen so

auch die Schilddrüsenmorphologie beeinflussen. Es war das Bild der stark sezernierenden Schilddrüse wie bei der dunkellebenden Ratte zu erwarten.

Wie die Abb. 2 und 3 zeigen, war die Schilddrüse dieser Tiere tatsächlich kolloidfrei mit hohem, oft sehr unruhigem Epithel (Abb. 3) und deutlich von der der rachitischen Tiere unterschieden. Wurde noch mehr Vitamin gegeben, so war die Schilddrüse — wie in früheren Versuchen (*Nitschke*[4]) — wieder kolloidreich, mit niedrigem Epithel in den Follikeln, wie die nachfolgende Abbildung zeigt (Abb. 4) u. zw. bei hoher Vitaminverfütterung histologisch noch ruhiger, als bei den rachitischen Tieren.

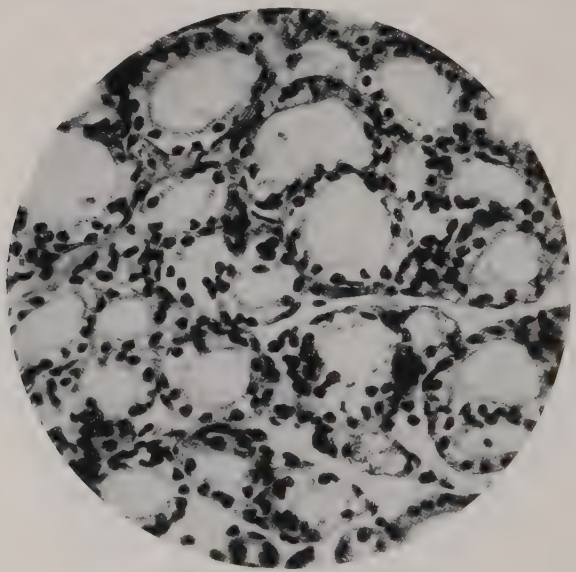


Abb. 2.

Wir finden somit als Tatsache und regelmäßig bei hohem Vitamin D-Bestand kolloidreiche, langsam sezernierende Schilddrüsen, bei Verminderung des Vitamingehaltes, aber vor Eintritt der Rachitis kolloidfreie, rasch sezernierende Schilddrüsen und bei völligem Vitaminentzug und eingetretener Rachitis wieder kolloidhaltige Schilddrüsen.

Es ist also bei Ratten, die zur McCollumkost teils gar kein Vitamin D, teils abgestufte Mengen des Vitamins erhalten, das histologische Bild und damit der Tätigkeitszustand der Schilddrüse in einer regelmäßig wiederkehrenden Art von der Vitamin D-Zufuhr abhängig. Es ist daraus zu schließen, daß die Tätigkeit der Schilddrüse vom Vitamin D-Bestand des Körpers mitbestimmt wird.

Zunächst auffallend bei diesen Befunden ist die Beobachtung, daß die Schilddrüsenmorphologie bei völligem Vitaminmangel (Rachitis)

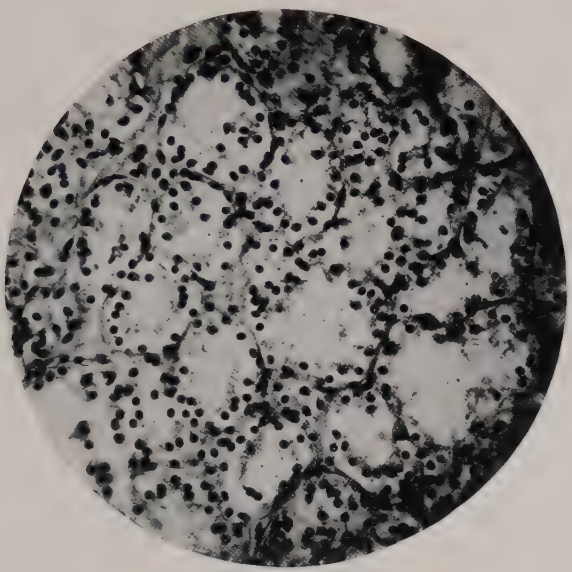


Abb. 3.

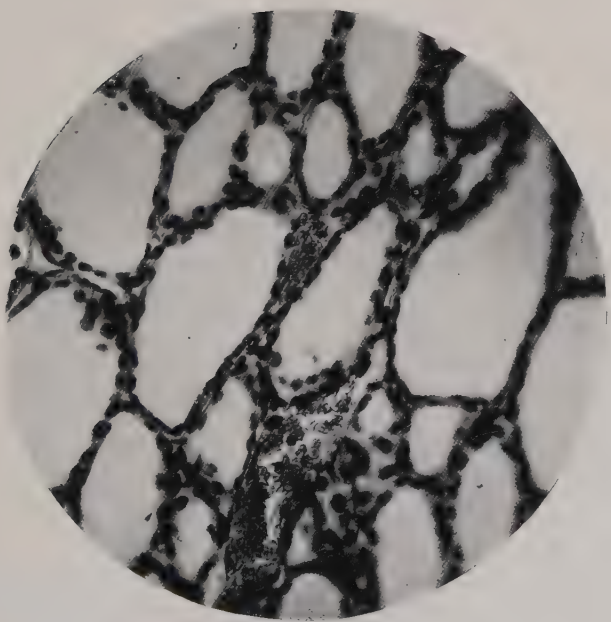


Abb. 4.

und bei hohem Vitaminbestand die gleiche ist. Wir müssen zum Verständnis aber bedenken, daß die Schilddrüsenmorphologie nichts über die Ursachen aussagt, die zu diesem bestimmten histologischen Bild geführt haben. In unserem Fall einer langsam sezernierenden Drüse sind zwei theoretische Möglichkeiten gegeben: Die Drüsentätigkeit kann langsam sein, weil entweder die Tätigkeit gehemmt bzw. die Drüse erschöpft ist; in diesem Fall muß dieses histologische Bild von einer Umsatzsenkung begleitet sein; oder es wird bei normalem Umsatz die Schilddrüse nicht gebraucht, weil z. B. der Antagonist sich nur in geringem Tätigkeitszustand befindet.

Versuchen wir — unter Berücksichtigung dieser Überlegung — die geschilderten Beobachtungen über die Schilddrüsenmorphologie in die eingangs wiedergegebene Auffassung von der Einwirkung des Vitamins D auf den Antagonisten (das ly. System) einzufügen, so lassen sich die Erscheinungen zwanglos deuten. Ein Angriffspunkt des Vitamins an der Schilddrüse selbst ist aber — wie in der früheren Arbeit ausgeführt — mit dem histologischen Befunde unvereinbar.

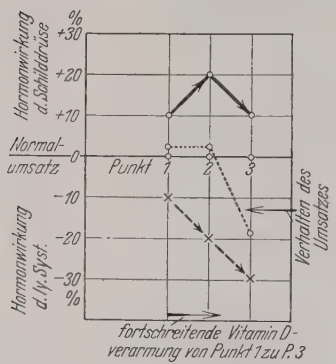


Abb. 5.

Wenn ich zur Versinnbildlichung meiner Auffassung über dieses Verhältnis der Schilddrüsenfunktion zur Funktion des ly. Systems in Abhängigkeit vom Ergosterinbestand eine Zeichnung anführe, so bin ich mir dabei der Schematisierung voll bewußt. Sie soll nur die scheinbar verwickelten Beziehungen einfacher verständlich machen (Abb. 5).

Erläuterung: In dieser Zeichnung ist der normale Umsatz durch die 0-Linie wiedergegeben. Der für jeden Punkt zu errechnende Umsatz bestimmt sich aus der Differenz zwischen Schilddrüsenwirkung (als +-Werte) und der Wirkung des ly. Systems (als —-Werte in Prozent des Umsatzes angegeben).

Der Ergosterinbestand nimmt von Punkt 1 zu Punkt 2 ab, ohne daß Rachitis auftritt (z. B. dunkellebende Ratten bei gemischter Kost mit [Punkt 1] und ohne [Punkt 2] Vigantol). Die Schwankungen des Vitamin D-Bestandes bewegen sich in physiologischen Grenzen: der Umsatz bleibt normal. *Die Zunahme der Funktion des ly. Systems wird durch vermehrte Schilddrüsentätigkeit kompensiert. Die kolloidreiche Schilddrüse von Punkt 1 wird kolloidfrei.*

Verarmt der Organismus noch weiter an Vitamin D (Punkt 3), so nimmt die Funktion des ly. Systems noch weiter zu. Die *Schilddrüse* ist nicht mehr imstande zu kompensieren, sie *wird insuffizient* bzw. ge-

hemmt, es findet sich erneut Kolloid. Dabei wird die *Differenz negativ und der Umsatz unternormal* (— 20%). Der Organismus befindet sich jetzt im florid rachitischen Stadium.

Würde das Vitamin D an der Schilddrüse selbst fördernd angreifen, so müßte die Schilddrüse bei Punkt 1 besonders hoch funktionierend gefunden werden, was tatsächlich nicht der Fall ist.

Methodisch ging ich so vor, daß ein Teil der Ratten McCollum-Kost und 1—2 prophylaktische Einheiten Vitamin D je Tier und Tag in Form von Vigantol verdünnt in Olivenöl erhielt, die Kontrollen Olivenöl allein zur Kost. Dabei sind die Resultate nicht so regelmäßig, als wenn man wie folgt vorgeht: die mit rachitogener Kost gefütterten Ratten erhalten 4—5 prophylaktische Einheiten Vigantol 8 Tage lang, dann werden die ersten Tiere getötet (kolloidhaltige Schilddrüse). Das Vigantol wird abgesetzt und alle 2 Tage werden 3 Tiere getötet. Dabei läßt sich der Übergang in kolloidfreie Schilddrüse sehr schön beobachten. Er tritt bei den meisten Tieren nach weiteren 8—12 Tagen ein, natürlich mit individuellen Schwankungen. *Die Umwandlung der rachitischen in die kolloidfreie Schilddrüse liegt somit bei einer eben vor Rachitis schützenden Vitamin D-Menge.*

Zusammenfassung.

An 68 jungen, mit rachitogener Kost (McCollum) gefütterten Ratten wird der Einfluß der Rachitis auf die Morphologie der Rattenschilddrüse untersucht:

Die rachitischen Tiere zeigen ausnahmslos kolloidhaltige Follikel mit verhältnismäßig niedrigem Epithel.

Bei Verabreichung kleiner, eben heilender Dosen von bestrahltem Ergosterin in dieser Kost finden sich kolloidfreie Follikel und hohes Epithel. Dieses Bild gleicht dem Bild der Schilddrüse gemischt ernährter, dunkellebender, nichtrachitischer Ratten völlig. Es wird daraus geschlossen, daß bei der Rachitis eine Verminderung der Schilddrüsentätigkeit besteht, auf die auch die bekannte Umsatzerniedrigung bezogen wird.

Bei höherer Vigantoldosierung (4—5 proph. E.) finden sich erneut kolloidreiche Schilddrüsen.

Das bestrahlte Ergosterin beeinflußt also in kennzeichnender und immer wiederkehrender Weise die Morphologie und somit vermutlich auch den Tätigkeitsablauf der Schilddrüse.

Als Angriffsort des Ergosterins wird dabei nicht die Schilddrüse selbst, sondern das ly. System (P-Substanz) angesehen, was im einzelnen begründet wird.

Literaturverzeichnis.

[1] Arch. f. exper. Path. **128** (1928). — [2] Amer. J. Physiol. **85** (1928). — [3] Strahlenther. **39** (1931). — [4] Z. exper. Med. **82** (1932).

Freiburg i. Br., Mathildenstr. 1.

Körpermaße und Leistungsmessungen bei Kindern.

Ein neues Verfahren der Berechnung.

Von

Dr. med. et phil. **Else Liefmann** (Freiburg i. Br.).

(*Eingegangen am 25. Oktober 1932.*)

Der Wunsch, die körperliche Beschaffenheit von Kindern meßbar in Beziehung zu setzen zu ihrer Leistungsfähigkeit sowohl auf körperlichem wie auf geistigem Gebiet, führt dazu, sich nach einem Maß umzusehen, mit dem man diese Beziehungen exakt auszudrücken vermag. Ein solches Maß sollte es ermöglichen, nicht nur einzelne Kinder untereinander hinsichtlich ihrer körperlichen Beschaffenheit zu vergleichen, sondern auch ganze Gruppen einander gegenüberzustellen und einen zahlenmäßigen Ausdruck für ihre Verschiedenheiten zu gewinnen.

Wir suchten nach einem solchen Maß, da es uns darauf ankam, 122 Schülerinnen eines Alters in der 4. Volksschulklasse im Durchschnittsalter von 10,2 Jahren nach ihrer körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit sowie nach ihrer körperlichen Beschaffenheit zu untersuchen. Hinzu kamen noch eine Anzahl gleichaltriger Mädchen, die sich noch im 3. Volksschuljahr befanden, sowie 15 um 1 Jahr ältere Repetenten aus der 4. Klasse, zusammen 152 Mädchen.

Wir hatten uns die Frage gestellt: Wie verhalten sich in der Gruppe der Begabten die Hauptkörpermaße (Größe und Gewicht) zu den Maßen der Schwachbegabten und der im 4. Schuljahr überalterten Repetenten? (Über die Gewinnung des Urteils über die Begabung, womit nicht das Schulzeugnis gemeint ist, verweisen wir auf unsere Gesamtdarstellung[1].) Die Gruppe der mittleren Begabung schied bei dieser Fragestellung aus. Ferner interessierte uns, welche Unterschiede sich finden zwischen den Körpermaßen der 15 besten Klimmzieherinnen und der 15 besten Läuferinnen. (Über die Methodik der Leistungsmessungen ebenda.) Sind gemeinsame, für jede Gruppe typische Merkmale körperlicher Beschaffenheit festzustellen, treten sie deutlich und zahlenmäßig eindeutig feststellbar und für jede Gruppe charakteristisch heraus?

Wenn wir uns in der Literatur nach Methoden umsehen, um die Beziehungen zwischen körperlicher Beschaffenheit und Leistung aus-

[1] *E. Liefmann,* Volksschülerinnen, ihre geistigen und körperlichen Leistungen und die Beziehung zur Konstitution. Leipzig: J. A. Barth 1932.

zudrücken, so finden wir wenige Arbeiten, die sich mit dieser Frage beschäftigen. Auf eine für schulärztliche Zwecke praktische Darstellung der körperlichen Maße von Schulkindern, die *Drescher*[2] vor mehr als 10 Jahren empfahl, hat *Schlesinger* vor einiger Zeit erneut hingewiesen. Die Methode besteht darin, in einem Liniennetz die Höhenkurve der verschiedenen Körpermaße für jedes Kind einzuzeichnen. Damit wird in der Tat ein recht gutes Anschauungsmittel für den Vergleich mehrerer Individuen gewonnen. Man könnte nun auch dementsprechend eine Höhenkurve der körperlichen Leistungen hinzufügen, aber damit hätte man immer nur ein graphisches Ausdrucksmittel und keinen sprachlichen Ausdruck erhalten, der die Beziehungen zwischen Leistung und Körperbeschaffenheit wiedergibt. Was damit erreicht wäre, ist also etwas ganz anderes, als was wir hier bezwecken.

Der Osloer Schularzt *Schiötz*[3] hat vor einigen Jahren durch eine ausgedehnte Untersuchung der Schulkinder Oslos versucht, die körperliche Leistungsfähigkeit jedes Kindes und Jugendlichen in Beziehung zu setzen zu seinem Lebensalter. Es erschien ihm bei den Jugendwettkämpfen ungerecht, wenn die Leistungen von Kindern desselben Alters, aber von sehr verschiedenem Körperbau den gleichen Wettkampfbedingungen und dem gleichen Punktbewertungsmaßstab unterliegen. Nicht das chronologische Alter eines jugendlichen Wettkämpfers, sondern das zu errechnende physiologische Alter, das seinen körperlichen Entwicklungsstand angibt, ist nach *Schiötz* als Maßstab zur Bewertung seiner sportlichen Leistungen zu verwenden. Durch eine große Zahl von Untersuchungen jeder Altersstufe der Osloer Knaben und Mädchen der Volks- wie der Höheren Schulen konnte er für jede Altersstufe, für jedes Geschlecht und für die beiden Schularten getrennt, Durchschnittswerte der Größe und des Gewichts bestimmen und in Tabellen jedem Altersmonat eine Durchschnittskörpergröße und -körpergewicht als „Größenalter" und „Gewichtalter" zuordnen. Dabei reduzierte er die 12 Jahresmonate auf das zehnteilige Dezimalsystem. Er erhielt so die Möglichkeit, an Hand seiner Tabellen auf Grund des Längen- wie des Gewichtsmaßes eines Kindes sein physiologisches Größen- wie Gewichtalter zu bestimmen. Als Wettbewerbsalter bezeichnete *Schiötz* dann den Quotienten:

$$\frac{2 \times \text{Lebensalter} + \text{Größenalter} + \text{Gewichtalter}}{4},$$

wobei hier nicht näher erklärt werden kann, warum er das Lebensalter doppelt einsetzte. Beispiel: Ein Osloer Volksschüler von 10,6 Jahren

[2] *Drescher*, Ein monographisches Verfahren zur Auswertung der Messungs- und Wägungsergebnisse bei Schulkinderuntersuchungen. Z. Schulgesdh.pfl. u. soz. Hyg. **34** (1921); **35** (1922).

[3] *Schiötz*, Massenuntersuchungen über die sportliche Leistungsfähigkeit von Knaben und Mädchen der höheren Schulen. Berlin: Weidmann 1929.

hat die Größe 132,4 cm und damit (aus der Tabelle ablesbar) ein Größenalter von 10,4 Jahren. Sein Gewicht beträgt 27,9 kg, damit ist sein Gewichtalter 10,1. Er steht also in Größe wie in Gewicht etwas hinter seinem Altersdurchschnitt zurück. Sein Wettbewerbsalter ist 10,4.

Für unsere eigene Untersuchung kam es uns darauf an, nicht etwa ein Leistungsmaß wie das Wettbewerbsalter, sondern einen Ausdruck für die *Staturbeschaffenheit* eines Kindes zu gewinnen, den wir aber nicht als Ausdruck der Konstitution bezeichnen, da diese durch Größe und Gewicht nicht eindeutig bestimmt wird. Die Errechnung des Größen- und Gewichtalters nach der Methode von *Schiötz* und die Zusammenziehung beider Ausdrücke zu dem Quotienten:

$$\frac{\text{Größenalter} + \text{Gewichtalter}}{2},$$

den wir „*Größen-Gewichtalter*" nennen, schien uns für unsere Aufgabe geeignet. Die Differenz zwischen dem chronologischen Lebensalter und diesem „Größen-Gewichtalter" bezeichnen wir als „*Staturdifferenz*". Die Staturdifferenz kann den Wert Null oder einen Plus- oder Minuswert bekommen, je nachdem das Größen-Gewichtalter vom Lebensalter abweicht oder ihm gleichkommt. In den Fällen, in denen das Größenalter höher und das Gewichtalter unter dem chronologischen Alter liegt oder umgekehrt, kann hinter den Wert für die Staturdifferenz ein Nachzeichen gesetzt werden. Es bedeutet dann |, daß der Wert der Staturdifferenz mehr von der Größe, ×, daß er mehr vom Gewicht beeinflußt wird.

Wir mußten uns für unsere Untersuchungen natürlich eigene Tabellen anlegen. Selbst wenn *Schiötz* seine Tabellen für Volksschülerinnen in der deutschen Ausgabe veröffentlicht hätte, könnten wir sie für unsere süddeutschen Mädchen nicht gebrauchen. Die eigene Herstellung solcher Tabellen wird bei solchen Untersuchungen nötig sein, da die Durchschnittsmaße in verschiedenen Gegenden voneinander abweichen. Diese Herstellung ist außerordentlich einfach, wenn man über eine genügend große Zahl von Messungen verfügt. (Für Einzelheiten sei auf die oben genannten Publikationen 1 und 2 verwiesen.)

Wir konnten nun mit unserer Tabelle an die Beantwortung der aufgeworfenen Fragen herantreten. Für die Gruppe der 33 Begabten und der 33 Schwachbegabten wurden Größenalter, Gewichtalter, damit Größen-Gewichtalter und Staturdifferenz für jedes Kind bestimmt und jeweils die Durchschnittsgruppenwerte wie auch das Durchschnittslebensalter der Gruppe berechnet. Da wir die gesamten Tabellen hier nicht bringen können, stellen wir nur diese Werte für beide Gruppen hier zusammen sowie auch für die der halb so großen Gruppe der älteren Repetentinnen:

Es ergab sich:

	Lebensalter	Größenalter	Gewichtalter	Größen-Gewichtalter	Statur-differenz
Begabte	10,1	10,8	10,6	10,7	+ 0,61
Schwachbegabte	10,0	10,0	10,1	10,1	+ 0,11
Repetenten . .	11,1	10,1	10,2	10,1	— 0,94

Aus diesen Zahlen ist zu entnehmen: Die bedeutendere Staturdifferenz der Begabten- gegenüber der Schwachbegabtengruppe ist der Ausdruck ihrer höheren Körpermaße, ganz besonders der Größe. Bei der Schwachbegabtengruppe fällt auf, daß ihre Werte relativ hoch liegen. Der Grund ist darin zu sehen, daß einzelne dieser Kinder nicht unbeträchtlich hohe Körpermaße hatten, wodurch das Niveau der Gruppe gehoben wurde. Zudem ist zu bemerken, daß in der Begabtengruppe Mädchen aus sozial höheren Kreisen fehlten, die sonst den Durchschnitt gehoben und den Abstand zwischen beiden Gruppen nach der körperlichen wie nach der geistigen Seite vergrößert hätten. (Dieser Umstand war für die hier in Frage kommende Berechnung weniger günstig. Die größere Homogenität unserer Schülerinnen erwies sich aber für andere Probleme unserer Arbeit begrüßenswert.) Sehr deutlich ist der schlechte körperliche Zustand der um 1 Jahr älteren Repetentinnen zu erkennen. Ihr Größen-Gewichtalter liegt sogar gleich hoch, wie das der Schwachbegabten, so daß es zu einer starken negativen Staturdifferenz bei den um 1 Jahr älteren Kindern kommt. Aus den hier nicht wiedergegebenen Tabellen der einzelnen Gruppen ist zu ersehen, daß unter den 33 Begabten eine Minusstaturdifferenz sich in 10 Fällen = 30% fand, bei den Schwachbegabten in 17 Fällen = 51%. Bei den Repetenten ergab sich dagegen in 75% der Fälle ein Minuswert, worin sich ausdrückt, daß nur wenige dieser Kinder ihrem Alter entsprechende Körpermaße besaßen.

Es dürfte nicht uninteressant sein, zu untersuchen, ob sich ähnliche Unterschiede auch in Gruppen anderer Altersklassen und auch bei Knaben finden. Wie verhalten sich ferner wohl differente Begabungsgruppen in den höheren Schulen?

Eine weitere Frage, die wir uns gestellt hatten, betraf die etwaige Verschiedenheit der körperlichen Maße bei den Gruppen der besten Klimmzieher und Läufer. Es fiel bei den Prüfungen dieser Leistungen auf, daß die körperliche Beschaffenheit dieser beiden Gruppen recht different war (Photographie der besten jeder Gruppe in der Gesamtdarstellung). Die körperlichen Unterschiede beider Gruppen zahlenmäßig gut auszudrücken, gelang mit unserer Methode recht gut.

Es ergab sich:

	Lebensalter	Größenalter	Gewichtalter	Größen-Gewichtalter	Statur-differenz
Beste Klimmzieher	9,9	9,9	9,5	9,7	— 0,3
Beste Läufer . . .	10,3	11,2	10,8	11,0	+ 0,7

Die Klimmzieherinnen sind durchschnittlich kleiner als die Läuferinnen, allerdings auch etwas jünger. In Beziehung zu ihrem Lebensalter sind sie im Gewicht im Rückstand. Von den 15 Mitgliedern der Gruppe fand sich bei 11 eine negative Staturdifferenz = 73%. Die Läuferinnen zeichnen sich durch ein erheblich größeres Längenmaß in bezug zu ihrem Lebensalter aus. Aber auch ihre Durchschnittsgewichtszahl ist hoch. Nur in 3 Fällen = 20% fand sich in dieser Gruppe eine negative Staturdifferenz, die sich in allen 3 Fällen auf ein geringeres Gewicht bezog.

Natürlich sind diese Gruppen zu klein, um etwas Entscheidendes und Allgemeingültiges über solche Beziehungen von Körperbeschaffenheit zu körperlichen Leistungen aussagen zu können. Außerdem handelt es sich hier ja auch nur um *ein* Geschlecht und eine einzige Altersstufe. Was hier gegeben werden sollte, ist nur die Anregung, diese Methode, die sich hier, wie wir wohl sagen dürfen, im kleinen bewährt hat, nun auch für ausgedehntere Untersuchungen zu verwenden.

Es muß hinzugefügt werden, daß unter den besten Läuferinnen sich durchaus nicht die allergrößten Mädchen aus dieser Schar befanden, sondern eine sehr gute Mittelgröße, die — worauf auch das recht hohe Gewicht hindeutet — eine gute Organkraft besaßen. Wir konnten dies auch an den hohen Werten vor allem für die Lungenkapazität und die Respirationsbreite bei diesen Kindern feststellen.

Hier erhebt sich die Frage, ob man nicht in das Maß für das Größen-Gewichtalter zweckmäßig auch noch ein Brustmaß aufnehmen oder an Stelle des Gewichtes ein Brustmaß einsetzen sollte? Denn bei allen unseren Untersuchungen zeigte es sich, daß dem Brustmaß und den Ergebnissen der Atmungsmessungen eine Hauptbedeutung bei den vergleichenden körperlichen Leistungsmessungen zukommt.

Bei der Gegenüberstellung der Durchschnittskörpermaße der Normalalten und der älteren Repetenten ergab sich bei unseren Untersuchungen:

	Normal-schülerinnen	Repetenten
Durchschnittslebensalter . .	10,2	11,1
Körpergröße	133,3	132,8
Körpergewicht	29,6	29,5
Mittlerer Brustumfang . . .	64,8	64,4
Respirationsbreite	5,7	5,2
Lungenkapazität	1821	1775

Der Rückstand der Repetenten in den letzten 3 Maßen ist prozentual größer als in den Längen- und Gewichtwerten. Die Wichtigkeit der Organkraft gerade bei körperlichen Leistungen tritt daraus deutlich hervor. Wie sehr die körperlich schwachen und gesundheitlich ungünstiger gestellten Repetentinnen hinter den begabten Kindern zurück-

bleiben, zeigte sich bei einer Gegenüberstellung der Prüfungsergebnisse aller Körpermaße und Leistungen der 15 Begabtesten und der 15 Repetentinnen[4].

Bei der Berechnung eines Korrelationskoeffizienten zwischen den Körpermaßen und den körperlichen Leistungen aller Schülerinnen ergab sich, daß der Korrelationskoeffizient k betrug zwischen:

Größe und Lauf	0,31
Gewicht und Lauf	0,11
Lungenkapazität und Lauf	0,43
Gewicht und Weitsprung (aus dem Stand)	0,17
Größe und Weitsprung	0,24
Lungenkapazität und Weitsprung	0,45

Er ist also für die Lungenkapazität höher als für die Größe und sehr viel höher als für das Gewicht, für das eine Korrelation hier nicht mehr vorliegt. Ähnliche Beobachtungen wurden in den letzten Jahren bei Erwachsenen wie auch bei Kindern gemacht (*Rautmann*, *Duras*, *Kaup*, *Fürst*, *Schlesinger* u. a.). Daher ist der geäußerte Gedanke, den Brustmaßen eine größere Bedeutung zukommen zu lassen, gerade wenn es sich darum handelt, körperliche Leistungen miteinander zu vergleichen, wohl berechtigt.

Unsere Methode dürfte wohl auch für die Beobachtung der körperlichen Entwicklung von Kindern in den vorschulpflichtigen Altersklassen von Wert sein, wenn man genügend Körpermaße dieser Kinder besitzt. Durch die Schuljahre weiter verfolgt, könnte damit den Schulärzten leicht übersehbares und zum Vergleich ganzer Gruppen in Beziehung zu ihren Leistungen wertvolles Material an die Hand gegeben werden.

Das Studium der Beziehungen der körperlichen Beschaffenheit zur Leistungsfähigkeit auf verschiedenen Gebieten befindet sich erst in den Anfängen, und es ist zu erwarten, daß sich hier noch manche, uns heute noch nicht bekannte Zusammenhänge eröffnen werden. Wir wollen auch nicht versäumen, darauf hinzuweisen, wie eng sich bei diesen Fragen ärztliche und pädagogisch-psychologische Interessen berühren, und wie aus der Bearbeitung solcher Probleme beide Wissenschaften eine Bereicherung erfahren können.

[4] *E. Liefmann*, Über geistige und körperliche Leistungsfähigkeit von Repetenten in der Volksschule. Z. pädag. Psychol.; Februarheft **1933**.

Freiburg i. Br., Gartenstr. 30.

(Aus der Kieler Universitäts-Kinderklinik. — Vorstand: Professor *Rominger*.)

Die phosphatämische Kurve des normalen und des mit ultraviolettem Licht bestrahlten Organismus.

Von

Margarethe von Rose.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 17. November 1932.*)

Bekanntlich besitzt das bestrahlte Ergosterin nicht nur die Fähigkeit, in kleinen Dosen die Rachitis zu heilen, sondern führt auch, allerdings erst in großen Dosen, zu typischen Veränderungen des gesunden Organismus. Das Symptomenbild dieser Ergosterinüberdosierung, der sog. hypervitaminotische Zustand, äußert sich zunächst in Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Erbrechen und Durchfall. Die mit bestrahltem Ergosterin vergifteten Tiere bekommen ein struppiges Fell und gehen schließlich zugrunde. Bei der Sektion sind regelmäßig Sklerosen der Arterien, des Herzens, der Leber, der Nieren und der Lunge festzustellen.

Blutchemisch ist die Hypervitaminose bei Herbivoren gekennzeichnet durch eine starke Hyperphosphatämie, während Omnivoren einen stark erhöhten Calciumspiegel aufweisen.

Im Stoffwechsel dieser Tiere finden sich verschlechterte Calcium- und Phosphorbilanzen, die, besonders wenn der Kalkbedarf durch die Nahrung nicht gedeckt wird, zu ausgesprochener Osteoporose des Knochens führen können.

Diese toxischen Wirkungen des bestrahlten Ergosterins, die besonders in den letzten Jahren in ausgedehnten Tierversuchen studiert wurden, treten allerdings erst bei starker Überdosierung in Erscheinung. Diese kann erzielt werden durch wenige große Gaben oder aber — und das ist das Bedenkliche bei der Anwendung des bestrahlten Ergosterins in der Prophylaxe der Rachitis — durch viele kleine.

Als vor einigen Jahren das antirachitische Prinzip in Form des bestrahlten Ergosterins entdeckt wurde, gab man anfangs sowohl therapeutisch als auch prophylaktisch viel zu hohe Dosen. Es mehrten sich auch bald die Stimmen derjenigen, die auf die Gefahr aufmerksam machten, die in einem solchen Vorgehen lag, und die bei Kindern toxische

Veränderungen gesehen haben wollten. Auf der anderen Seite liegen aber mindestens ebenso viele Berichte vor, in denen trotz hoher Dosen beim Menschen niemals eine toxische Wirkung des bestrahlten Ergosterins festgestellt werden konnte. Bis vor kurzem noch hielt man eine toxische Wirkung des bestrahlten Ergosterins beim Menschen zwar für möglich, aber nicht für erwiesen.

Erst vor etwa einem halben Jahr brachte hier ein von *Thatcher* aus Edinburgh mitgeteilter Fall volle Aufklärung.

Dieser Autor berichtet über ein 18 Monate altes Kind, das mit der Diagnose Pyelonephritis in die Klinik aufgenommen wurde und 12 Tage nach der Aufnahme ad exitum kam. Die Sektion zeigte schon makroskopisch deutlich sichtbare Kalkablagerungen in den Nieren; die übrigen Organe, besonders Herz und Gefäße, waren gesund. Erst nachträglich stellte sich heraus, daß das Kind von Mai bis September täglich 4 Teelöffel einer Emulsion von bestrahltem Ergosterin erhalten hatte. Das war, gemessen an der Aktivität des Präparates, täglich doppelt so viel, als für eine Heildosis erforderlich war.

Dieser Fall zeigt also deutlich, daß eine zu hohe Dosierung des bestrahlten Ergosterins auch beim Menschen gefährlich werden kann.

Die Frage nach der Ursache der Toxizität des bestrahlten Ergosterins ist in den letzten Jahren wiederholt in Angriff genommen worden. Dabei zeigte sich bei allen untersuchten Präparaten der verschiedensten Wirkung und von verschiedener Bestrahlungsdauer eine weitgehende Parallelität zwischen antirachitischem und toxischem Verhalten, so daß die Meinung entstand, das Symptomenbild der Überdosierung sei eine Wirkung des antirachitischen Vitamins, eine reine Hypervitaminose. Demgegenüber vertraten andere Autoren die Ansicht, die Toxizität beruhe auf der Wirkung eines zweiten Stoffes, der durch die Bestrahlung neben dem Vitamin D entstände.

Für diese Anschauung schien auch die Tatsache zu sprechen, daß der antirachitische Faktor des bestrahlten Ergosterins durch verschiedene Eingriffe zerstört werden kann, ohne daß die Toxizität des Präparates gleichzeitig verschwindet. Dies geschieht z. B. durch Erhitzen des Präparates auf 200° oder durch Behandlung mit Alkohol und Natrium.

Diese strittigen Fragen sind durch die Arbeiten *Windaus'* gelöst; und zwar hat *Windaus* der ersten Vermutung recht gegeben. Es gelang ihm nämlich, aus dem bestrahlten Ergosterin 2 Präparate, D_1 und D_2, zu kristallisieren. Er konnte zeigen, daß beide Präparate in kleinen Dosen hochgradig antirachitisch wirksame, in großen Dosen dagegen stark toxische Eigenschaften besitzen. *Windaus* schließt hieraus, „daß die Giftwirkung der Bestrahlungsprodukte also tatsächlich durch die Vitamine selbst bedingt ist und eine wirkliche Hypervitaminose darstellt" (siehe Hoppe-Seylers Z. 203).

In den letzten Jahren hat namentlich *Warkany* über ausgedehnte Versuche berichtet, in denen er Kaninchen und Meerschweinchen große Dosen Vigantol verabreichte und dadurch eine typische Veränderung des Ablaufes der phosphatämischen Kurve erzielte. Er konnte zeigen, daß nach der Vigantolbehandlung der Nüchternphosphorwert des Blutes bedeutend ansteigt und daß die Höhe der phosphatämischen Kurve (D) eine sehr viel größere ist als vorher.

Warkany schließt aus seinen Versuchen: „... daß wir in der Veränderung der phosphatämischen Reaktion einen sehr empfindlichen Indicator für Veränderungen des Vitamin D-Bestandes besitzen", und „daß die phosphatämische Kurve, und zwar vor allem die Kurvenhöhe, ein Maß für den Vitamin D-Bestand des Organismus sei".

Die Tatsache aber, daß das bestrahlte Ergosterin je nach der Größe der gegebenen Dosen verschieden wirken kann, lassen berechtigte Zweifel darüber aufkommen, ob die von ihm gefundenen Ergebnisse tatsächlich dem antirachitischen Faktor zuzuschreiben sind.

Um diese Frage zu entscheiden, studierte ich den Verlauf der phosphatämischen Kurve zunächst am normalen Tier, dann nach einer intensiven Ultraviolettbestrahlung. Würde nämlich die phosphatämische Kurve des bestrahlten Tieres denselben oder einen ähnlichen Verlauf nehmen wie diejenige des Vigantoltieres in den Versuchen *Warkanys*, so wäre damit eine spezifische Wirkung des antirachitischen Faktors auf den Verlauf der phosphatämischen Kurve wahrscheinlich gemacht. Die Schlußfolgerung *Warkanys*, daß die phosphatämische Kurve eines Organismus ein Maßstab für den Vitamin D-Gehalt ist, würde dadurch bestätigt.

Würde man aber andererseits finden, daß die Bestrahlung mit ultraviolettem Licht auf die phosphatämische Kurve ohne Einfluß ist, so wäre damit erwiesen, daß die von *Warkany* gefundene Wirkung nicht dem D-Vitamin zuzuschreiben ist.

Im folgenden berichte ich über meine Versuche an 12 Kaninchen:

Methodik.

Als Versuchstiere dienten ausgewachsene Kaninchen von 2—3000 g Körpergewicht. Nach Bestimmung des Nüchtern-P-Wertes wurde den Tieren Na_2HPO_4 als 10proz. Lösung subcutan injiziert, und zwar jeweils 0,5 g Na_2HPO_4 pro Kilogramm Körpergewicht. Die Blutentnahmen erfolgten stündlich und wurden bis über 9 Stunden ausgedehnt. Die Phosphorbestimmung erfolgte nach der Methode von *Bell-Doisy-Briggs* in der Mikromodifikation von *Warkany*. Die Tiere, bei denen auf dem Rücken ein handtellergroßer Bezirk enthaart war, wurden an verschiedenen Tagen — jeden Tag einige Minuten — mit einer Höhensonne im Abstande von 20 cm bestrahlt (10,5 Minuten bei 20 cm Abstand = 1 Höhensonneneinheit). Es wurde bei der Dosierung der Bestrahlung besonders Wert darauf gelegt, daß der Nüchtern-P-Wert des bestrahlten Tieres gegenüber dem Nüchtern-P-Wert des normalen Tieres denselben Unterschied zeigte, wie in den Versuchen *Warkanys* vor und nach Vigantolverabreichung.

I. Die phosphatämische Kurve des normalen Kaninchens (s. Abb. 1).

Versuch 1. Kaninchen 2200 g schwer. Nüchtern-P-Wert = 3,3 mg%. Subcutane Injektion von 10 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach $^3/_4$ Stunde. Dauer der Erhöhung = 6 Stunden. D-Wert = 2,5.

Versuch 2. Kaninchen 2120 g schwer. Nüchtern-P-Wert = 2,8 mg%. Subcutane Injektion von 10 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach $1^1/_2$ Stunden. Dauer der Erhöhung nicht beachtet. D-Wert = 3,7.

Versuch 3. Kaninchen 1980 g schwer. Nüchtern-P-Wert = 3,05 mg%. Subcutane Injektion von 10 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach $1^1/_2$ Stunden. Dauer der Erhöhung = 7 Stunden. D-Wert = 4,1.

Versuch 4. Kaninchen 2050 g schwer. Nüchtern-P-Wert 3,5 mg%. Subcutane Injektion von 10 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach 1 Stunde. Dauer der Erhöhung = 7 Stunden. D-Wert = 2,7.

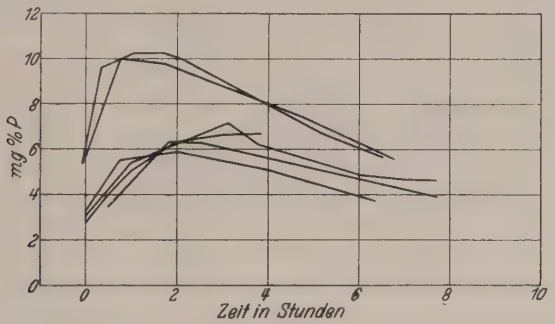


Abb. 1.

Versuch 5. Kaninchen 2700 g schwer. Nüchtern-P-Wert = 5,6 mg%. Subcutane Injektion von 13,5 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach 1 Stunde. Dauer der Erhöhung = 8 Stunden. D-Wert = 4,4.

Versuch 6. Kaninchen 2600 g schwer. Nüchtern-P-Wert = 5,4 mg%. Subcutane Injektion von 13 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach 1 Stunde. Dauer der Erhöhung = 8 Stunden. D-Wert = 4,6.

Wie aus dem oben angeführten Diagramm ersichtlich ist, stehen die von mir gefundenen Werte in gutem Einklang mit denen *Warkanys*. Der Nüchtern-P-Wert liegt in meinen Versuchen zwar um 3,8 mg%, doch mag dieses an klimatischen oder Rasseneigentümlichkeiten der Tiere liegen. Der Verlauf der Kurven ist ein ganz ähnlicher. Die Kurve erreicht ihren Höhepunkt nach 1—2 Stunden und hält diese Höhe etwa 4 Stunden. Nach 7—9 Stunden ist der Ausgangswert wieder erreicht. Der D-Wert beträgt im Durchschnitt 4,0.

II. Die phosphatämische Kurve des mit ultraviolettem Licht bestrahlten Kaninchens (s. Abb. 2).

Versuch 1. Kaninchen 2050 g schwer. An 3 Tagen je 2 Minuten bestrahlt, insgesamt 6 Minuten. Nüchtern-P-Wert = 5,6 mg%. Subcutane Injektion von 10 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach 1 Stunde. Dauer der Erhöhung = 7 Stunden. D-Wert = 4,0.

Versuch 2. Kaninchen 2500 g schwer. An 3 Tagen je 2 Minuten bestrahlt, insgesamt 6 Minuten. Nüchtern-P-Wert = 5,6 mg%. Subcutane Injektion von

12,5 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach 1 Stunde. Dauer der Erhöhung = 8 Stunden. D-Wert = 3,4.

Versuch 3. Kaninchen 2200 g schwer. An 3 Tagen je 2, 3 und 5 Minuten, insgesamt 10 Minuten lang bestrahlt. Nüchtern-P-Wert = 4,8 mg%. Subcutane Injektion von 11 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach 1 Stunde. Dauer der Erhöhung = 7 Stunden. D-Wert = 5,6.

Versuch 4. Kaninchen 2600 g schwer. An 3 Tagen je 2, 3 und 5 Minuten, insgesamt 10 Minuten lang bestrahlt. Nüchtern-P-Wert = 5,0 mg%. Subcutane Injektion von 13 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach 1 Stunde. Dauer der Erhöhung = 6 Stunden. D-Wert = 4,4.

Versuch 5. Kaninchen 3000 g schwer. An 3 Tagen je 2, 3 und 5 Minuten, insgesamt 10 Minuten lang bestrahlt. Nüchtern-P-Wert = 6,0 mg%. Subcutane Injektion von 15 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach 1 Stunde. Dauer der Erhöhung = 6 Stunden. D-Wert = 4,2.

Versuch 6. Kaninchen 2900 g schwer. An 3 Tagen je 2, 3 und 5 Minuten lang, insgesamt 10 Minuten bestrahlt. Nüchtern-P-Wert = 7,2 mg%. Subcutane In-

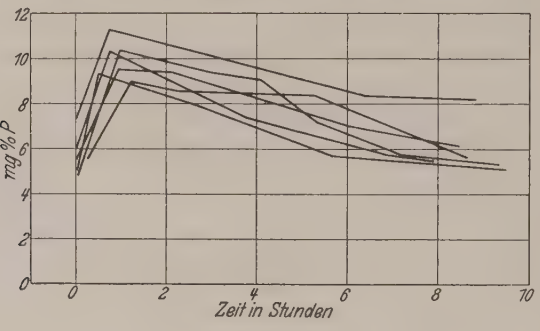


Abb. 2.

jektion von 14,5 ccm 10proz. Na_2HPO_4. Maximum der Erhöhung nach 1 Stunde. Dauer der Erhöhung = 6 Stunden. D-Wert = 3,0.

Wie aus dem Diagramm ersichtlich ist, wurde die Dosierung der Ultraviolettbestrahlung so gewählt, daß die Differenz zwischen dem Nüchtern-P-Wert vor und nach der Bestrahlung dieselbe war wie in den Versuchen *Warkanys* vor und nach Vigantolverabreichung. Damit war erwiesen, daß der Faktor, der den Nüchtern-Phosphorspiegel erhöht, in beiden Fällen in gleich großer Menge vorhanden ist. Vergleicht man die Dosen des bestrahlten mit denen des unbestrahlten Tieres, so sieht man, daß keine wesentlichen Unterschiede im Kurvenverlauf bestehen. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die gefundenen Werte:

	Normales Tier	Bestrahltes Tier
Nüchtern-P-Wert	3,8	5,7
Maximum nach Stunden	1 Stunde	1 Stunde
Dauer der Erhöhung	7 Stunden	6—7 Stunden
D-Wert	3,7	4,1

Die Dauer der Erhöhung sowie die D-Werte sind von den Werten bei normalen Tieren nicht verschieden. Es sei hier daran erinnert, daß die D-Werte *Warkanys* in den Versuchen am Vigantoltiere gegenüber den Normaltieren um etwa 100% höher lagen.

Man kann höchstens in bezug auf den Gipfel der Kurve einen kleinen Unterschied feststellen.

Die Kurve des normalen Tieres zeigt in fast allen Versuchen einen ausgesprochen breiten Gipfel, d. h. der Maximalwert der Kurve bleibt etwa 1 bis 2 Stunden bestehen, während bei den bestrahlten Tieren der Gipfel sehr schmal ist, die Kurve also nach Erreichung des Maximalwertes gleich wieder zu fallen beginnt.

Ergebnisse.

Aus diesen Versuchen geht also eindeutig hervor, daß *Warkanys* Behauptung, die Höhe der phosphatämischen Kurve sei ein Maß für den Vitamin D-Bestand des Körpers, nicht richtig ist. Vielmehr muß man die von ihm gefundene Erhöhung der Kurve dem toxischen Faktor des D-Vitamins zuschreiben. Mit diesen meinen Ergebnissen steht eine Mitteilung von *Popoviciu* in gutem Einklang, der die Versuche *Warkanys* mit einem hitzeinaktivierten, antirachitisch völlig unwirksamen Präparat nachprüfte. Er fand dabei denselben Kurvenverlauf wie *Warkany*. Damit ist also bewiesen, daß die Höhe der phosphatämischen Kurve ein Maß für den toxischen Faktor ist und nicht ein Maßstab für das D-Vitamin.

Weiter ist festzustellen, daß die Erhöhung des Nüchtern-P-Wertes nach Ultraviolettbestrahlung und Vigantolverabreichung dem antirachitisch wirksamen Faktor zuzuschreiben ist.

Was den verschiedenen Gipfel der phosphatämischen Kurve vor und nach der Bestrahlung betrifft, so kommt der kleinere Gipfel am bestrahlten Tier wahrscheinlich dadurch zustande, daß der Phosphor hier schneller in die Depots wandert. Wissen wir doch aus Stoffwechselversuchen, daß der antirachitische Faktor durchaus in diesem Sinne wirkt (*Rominger-Meyer-Bomskov*).

Zusammenfassung.

Die phosphatämische Kurve des ultraviolettbestrahlten, rachitisfreien Organismus zeigt gegenüber der Kurve des normalen Tieres keine Unterschiede. Die von *Warkany* gefundene Erhöhung der phosphatämischen Kurve nach großen Vigantoldosen ist dem toxischen Faktor des D-Vitamins zuzuschreiben. Die Höhe der phosphatämischen Kurve ist kein Maß für den Vitamin-D-Bestand eines Organismus.

Literaturverzeichnis.

Warkany, Die phosphatämische Kurve des normalen und des rachitischen Organismus. Z. Kinderheilk., Mitt. 1—5, **46—49**. — *György*, Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie. — *Windaus*, Hoppe-Seylers Z. **203**, H. 1 u. 2 — Liebigs Ann. **489**, H. 3; **492**, H. 2 u. 3. — *Kreitmair* u. *Moll*, Münch. med. Wschr. **75**, 637 (1928). — *Popoviciu*, Jb. Kinderheilk. **1931**. — *Rominger-Meyer-Bomskov*, Klin. Wschr. **1930**, 1391; **1931**, 1293; **1931**, 1342 — Z. exper. Med. **73**, 343; **78**, 259; **78**, 272.

Kiel, Universitätskinderklinik.

(Mitteilung aus der Kinderklinik der Debrecener Ung. Kgl. Tisza-István-Universität
Direktor: Dr. *Zoltán v. Bókay*.)

Untersuchungen über den Wasserhaushalt bei akuten Erkrankungen der Tonsillen.

III. Mitteilung.

Über die Wasseraffinität der Hautgewebe.

Von
Dr. **Ladislaus v. Kostyál,**
Assistent.

(*Eingegangen am 22. November 1932.*)

Der Zweck dieser unserer Arbeit besteht darin, fortgesetzt Angaben zu den bereits begonnenen Untersuchungen des Wasserhaushaltes zu liefern, die wir bei den akuten Erkrankungen der Tonsillen bereits auch bisher angestellt haben und die in den Spalten dieser Zeitschrift schon erschienen sind. Da zur Anstellung dieser Untersuchungen die Bestimmung der „Quaddelzeit" benötigt wurde, benutzen wir diese Zeilen gleich auch dazu, um einige Worte über die Wertung dieser Untersuchungsmethode zu sagen.

McClure und *Aldrich* haben im Jahre 1923 ihre neue Untersuchungsmethode beschrieben, deren Wesen darin bestand, daß 0,2 ccm physiologische Kochsalzlösung intracutan injiziert und die Zeitdauer des Verschwindens bzw. der Resorption der so entstandenen Quaddel bestimmt wurde; diesen Zeitpunkt nannten sie Quaddelzeit. Sie stellten diese Versuche bei Erwachsenen an; laut ihrer Feststellung war die Resorptionszeit um so kürzer, je größer Wasserhunger und -affinität der Gewebe bei der untersuchten Person waren. Die Quaddelzeit war demnach ein Wegweiser bezüglich der Ödemdisposition der Gewebe. Seit der Mitteilung von *McClure* wurde diese Annahme von vielen bestätigt (*Baker*, *Lovett*, *Harrison*, *Frenkel* und *Mandels*, *Beck*, *Leonhardt*, *Cohen*, *Paul* u. a.). Auch wir arbeiten bereits seit langem mit dieser Methode und fassen unsere Erfahrungen in folgendem zusammen:

Leonhardt und zu gleicher Zeit auch *Beck* teilten mit, daß bei Säuglingen die Resorptionsdauer viel kürzer ist als bei erwachseneren Kindern, und bei diesen kürzer als bei Erwachsenen. *Leonhardt* betrachtet übrigens diese Methode überaus kritisch und macht auf evtl. Fehlerquellen aufmerksam. *Cohen* fand an verschiedenen Körperteilen verschieden die Resorptionsdauer der Kochsalzlösung. All dies beweist

demnach, daß die verschiedenen Körperteile verschiedene Resorptionszeiten besitzen, und außerdem ist auch die Reaktion in den verschiedenen Entwicklungsstadien verschieden. Dies genügt bereits, um uns vorsichtig sein zu lassen, wenn wir diese Untersuchungsmethode so benutzen wollen, um aus ihr auf die Wasseraffinität des Organismus zu folgern; selbst ein und derselbe Organismus ist bezüglich der Reaktion auch unter physiologischen Umständen Veränderungen unterworfen. Diese Autoren geben der Quaddelzeit einen großen Spielraum, was uns wieder bezüglich der Verwendbarkeit zur Vorsicht mahnt. Wir bestimmten bei Kindern, die eine akute Erkrankung der Tonsillen (Scharlach, Diphtherie, Tonsillitis) hatten, jeden Tag morgens auf nüchternen Magen die Zeit des Verschwindens der Quaddel, während der ganzen Zeit, die die Kinder an unserer Abteilung verbrachten. Das Ergebnis war, daß es keine 2 Tage gegeben hat, wo wir die gleichen Werte erhalten hatten. Dieselben änderten sich stets, wie es auch aus unseren Tabellen ersichtlich ist, obwohl wir auf die Einspritzung der Lösung sehr achtgaben. Stets wurde durch dieselbe Person gespritzt und abgelesen. Während der ganzen Dauer der Versuche arbeiteten wir mit derselben Spritze und mit einer sehr feinen Nadel. Stets war die Beugefläche des Unterarms der Ort der Quaddel. Die Ablesung werteten wir immer durch Palpieren. Bei der Einspritzung war die Nadelfläche durch die Epidermis hindurch gut zu sehen. Die Quaddel war stets gespannt, weiß und etwa 1 cm breit. Trotz dieser Genauigkeit und Übung zeigten die Werte Abweichungen, und zwischen 2 Tagen waren auch bei ein und derselben Person große Unterschiede. Während am ersten Tage die Resorption evtl. langsam vonstatten ging, war sie am nächsten Tage mittelschnell oder gar schnell. Weitere Untersuchungen haben nachgewiesen, daß, wenn wir nüchtern, in kurzen Zeiträumen die Quaddel eines Körperteiles untersuchen, so besteht binnen 3—4 Stunden nur innerhalb der Fehlergrenzen eine Schwankung, sonst ändert sich während der ganzen Zeit nichts. Wenn wir jedoch Wasser oder eine andere Substanz in den Magen bringen, so *durchläuft die Wasseraffinität der Haut dieselbe Reaktion wie andere Prozesse der Organismus in Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme* (*Kostyál*). Da der Wasserhaushalt des Organismus auch unter normalen Verhältnissen viel größeren Schwankungen unterworfen ist als der Wechsel anderer Stoffe, so ist demnach auch die Wasseraffinität der Gewebe in einer ständigen Wellenbewegung, die um so intensiver sich gestaltet, unter je wirren Umständen der Wasserwechsel abläuft, also unter je pathologischeren Verhältnissen sich der Organismus befindet, wenn überhaupt das Wort „pathologisch" auf diese Prozesse angewandt werden darf. Da sehen wir den Grund dessen, daß auch schon die physiologischen Werte der Autoren so stark differieren und diese Unterschiede in pathologischen Fällen noch größer

werden. Ein jeder Wert hängt davon ab, in welcher Reaktionsphase des Organismus wir unsere Untersuchung anstellen. Eine einfache Bestimmung der Quaddelzeit in einem von uns nach Belieben gewählten Zeitpunkt gibt nicht das wahre Bild der wirklichen Wasseraffinität. Das so gewonnene Resultat bezieht sich nur auf den Zeitraum, der zwischen der Einspritzung und der letzten Ablesung liegt. Wenn wir an einem Tage nur eine Quaddelablesung anstellen, so darf dies nur auf nüchternen Magen geschehen. In einer 3—4stündigen Versuchsreihe ist die Quaddelzeit gut abschätzbar, doch beziehen sich die Ergebnisse nur auf die Reaktion, mit der in Zusammenhang wir den Versuch angestellt haben. Wenn wir bezüglich einer Erkrankung entscheiden wollen, in welcher Weise speziell diese Erkrankung die Wasseraffinität der Gewebe ändert, so müssen wir die Quaddel täglich morgens auf nüchternen Magen zumindest 4—5 Tage hindurch bei 10—15 an dieser Krankheit leidenden Personen zustande bringen und aus den schwankenden Ergebnissen den Mittelwert berechnen. Der aus bei mehreren Kranken gewonnenen Mittelwerten wiederum berechnete Mittelwert wird uns endlich ungefähr das Bild geben, auf das wir unsere Folgerungen nun ruhiger basieren können. *Eine bei einem Kranken einmal angestellte Reaktion ist unserer Meinung nach kaum verwertbar.* Um Wiederholungen zu vermeiden, sagen wir es schon an dieser Stelle, daß wir unsere unten angeführten Versuchsergebnisse stets auf diese Weise als den Mittelwert 5 nacheinanderfolgender Tage berechnet haben; aus dem Mittelwert, der von sämtlichen an derselben Krankheit leidenden Kindern gewonnen wurde, berechneten wir dann die Werte der zweiten Tabelle.

Bevor wir mit der Mitteilung unserer Serienuntersuchungen beginnen, wollen wir noch zwei Punkte streifen.

Die Fehlergrenze der Ablesung ist bei den verschiedenen Autoren nicht die gleiche. Viele geben sie mit 5 Minuten an. Laut unserer Meinung ist die Fehlergrenze eine relative; *sie hängt stets von der Wasseraffinität der Gewebe ab und ist um so größer, je längere Zeit das Verschwinden der Quaddel beansprucht.* Je langsamer die Resorption, um so schwerer die Ablesung. Dort, wo die Quaddel binnen 5—10 Minuten verschwindet. z. B. bei Neugeborenen, bei präödematösen und ödematösen Kranken oder bei kranken Säuglingen, kann die Fehlergrenze keine 5 Minuten betragen. Rasche Resorption und schnelles Verschwinden lassen sich leicht palpieren. Die Haut wird ja ganz glatt, mit Ausnahme des Stichkanals, der sich manchmal vorwölbt. Bei rascher Resorption pflegt man sich nicht zu irren, die Schwierigkeit beginnt erst, wenn das Verschwinden langsam vor sich geht; da können wir uns oft beim Palpieren des letzten kleinen Restes, der gleichfalls langsam schwindet, irren, weil derselbe in längeren Zwischenräumen stets dasselbe Palpationsgefühl verursacht. Oft ist es schwer, zu entscheiden,

ob es nur ein Reaktionsinfiltrat ist, das wir palpieren, oder ob die Resistenz von der noch immer nicht resorbierten Kochsalzlösung verursacht wird. In diesem Zeitpunkt sind Quaddel und Hautverfärbung überhaupt nicht mehr zu sehen. An der Einspritzungsstelle besteht, wenn wir hinfühlen, bloß eine kleine Resistenz, und nur langsam verschwindet das Ganze. Bei deren Bestimmung kann der Fehler höchstwahrscheinlich nicht bloß 5 Minuten, sondern noch mehr betragen.

Die Fehlergrenze kann sich noch mehr erweitern, wenn die Resorption — wie wir es bei einigen Kindern sehen konnten — nicht gleichmäßig ist. In solchem Falle konnten wir gut beobachten, daß sich die Quaddel eine Zeitlang verkleinert, später vergrößert, dann nach einem gewissen Wachstum, das zweifellos das Ergebnis einer Transsudation sein muß, sich von neuem verkleinert und endlich verschwindet. Ein andermal bleibt, statt zu verschwinden, eine Urticaria an ihrer Stelle (z. B. bei Serumkrankheit). Wieder ein andermal schwindet die Quaddel gleichmäßig und gänzlich, doch bildet sich sofort danach oder etwas später eine frische Anschwellung, evtl. von einem roten Reaktionshof umgeben. Diese interessanten Umstände sind jedoch nicht bloß bei der Ablesung der Quaddelzeit hinderlich, sondern richten zugleich auch unsere Aufmerksamkeit auf die Reaktion des Organismus gegenüber dem dargereichten Salze. Zweifellos kommt die Transsudation infolge des dargereichten Salzes zustande. Weitere Versuche mit Salzlösungen verschiedener Konzentration sind im Gange, über deren Ergebnisse wir an einer anderen Stelle berichten werden.

An all dies uns anpassend, haben wir nun untersucht, auf welche Weise die Wasseraffinität der Gewebe bei den akuten Erkrankungen der Tonsillen (Angina, Scarlatina, Diphtherie) sich ändert. Bereits in unseren früheren Arbeiten (*Kostyál* und *Penkert*) haben wir uns mit den Anomalien des Wasserhaushaltes in Zusammenhang mit diesen Erkrankungen befaßt. Nach diesen Untersuchungen erwies sich auch die Entscheidung der jetzt vorgelegten Frage als notwendig.

Im ganzen haben wir 45 Kranke untersucht: 15 Angina-, 15 Scharlach- und 15 Diphtheriefälle. Die Anginakranken beobachteten wir 25, die Scharlach- und Diphtheriekranken 40 Tage hindurch. Während dieser Zeit spritzten wir täglich, morgens auf nüchternen Magen, 0,2 ccm physiologische Kochsalzlösung und bestimmten genau die Quaddelzeit. Im ganzen lasen wir demnach 2775 Quaddeln ab. Wegen Platzmangel können wir nicht unsere sämtlichen Ergebnisse mitteilen, sondern bloß einige zur Dokumentierung dessen, wie verschieden und schwankend die Ergebnisse sein können, ferner teilen wir zusammengezogene Endresultate mit, die wir auf die oben geschilderte Weise berechnet haben.

Angina. Wie wir es in unseren früheren Arbeiten beschrieben haben, leiden bei Angina die wasserausscheidenden Funktionen an einer Kor-

relationsstörung. Seitens des ganzen Wasserhaushaltes ist ein ständiges Schwanken bemerkbar. Die Diurese nimmt ab. Trotzdem erhöht sich nicht die extrarenale Wasserausscheidung und bewegt sich höchstens zwischen den normalen Grenzen. Als dessen Ergebnis besteht eine ständige Hydrämie. All diese Veränderungen sind zwischen dem 8. und 10. Tage der Erkrankung am auffallendsten. Da die Nierenfunktion mit Ausnahme von 1—2 Tagen der ganz akuten Periode sich nicht verminderte, mußten wir schon damals annehmen, daß die Ursache der Störung sich im Wasseraustausch zwischen Blut und Nieren, ferner zwischen Blut und Gewebe befindet und daß die Blut- und Gewebekolloide die Verantwortung dafür tragen. Unsere gegenwärtigen Versuche haben bewiesen, daß die Wasseraffinität der Haut und des subcutanen Bindegewebes bei Anginakranken gleichfalls schwankend ist. Wenn wir die bei sämtlichen untersuchten Kranken erzielten Ergebnisse nicht zusammenfassen, sondern die Fälle einzeln untersuchen, so können wir sehen, daß beim größten Teil der Anginakranken die Quaddel in den ersten Tagen eine etwas raschere oder fast normale Resorption aufweist. Zwischen dem 10. und 15. Tag schwindet sie langsamer als normal, dann kehrt sie nach einem kleinen Abfall langsam wieder zum Normalwert zurück. Bei einigen Kranken ist die Wasseraffinität der Gewebe während der ganzen Zeit kaum etwas besser als normal. Bei anderen hinwieder ist sie normal oder geradezu schlechter, wo es wiederum Abstufungen geben kann. Wenn wir unsere, bei sämtlichen Kranken gemachten Erfahrungen zusammenfassen, wie es auch die Tabelle zeigt, so können wir folgendes sagen: wir fanden die Quaddelzeit in den ersten 5 Tagen *normal*, in den folgenden 5 Tagen *kaum vermindert* und dann *wieder normal. Zwischen dem 15. und 20. Tag ist die Wasseraffinität größer*, dann kehrt sie wieder langsam zum Normalen zurück.

Nach all dem sehen wir die Konklusion unserer früheren Arbeit vollauf bestätigt. Die infolge Abnahme bzw. schwankender Intensität der Nierenfunktion entstandene Hydrämie müßte auf dem Wege der Perspiration abgeleitet werden. Die tritt jedoch nicht ein, höchstwahrscheinlich aus dem Grunde, teils weil infolge der Korrelationsstörung die Hautgewebe nicht den entsprechenden zentralen Befehl, ihre Funktion zu steigern, erhalten, teils weil die Wasseraffinität der Gewebe, sich den geänderten Verhältnissen anpassend, nicht zunimmt, sondern in normalen Rahmen bleibt, in manchen Fällen sogar abnimmt. Später, zwischen dem 5. bis 10. Tag wird zwar eine Kompensation angestrebt, doch nimmt die Wasseraufnahmefähigkeit endgültig erst nach dem 15. Tag zu, wenn, wie wir sehen, die Störungserscheinungen auch abnehmen und die physiologischen Verhältnisse langsam zurückkehren. Die Kompensation der Perspiration fällt demnach bei den Gewebe-Blut-Austauschverhältnissen durch, für das die Kolloide beider Teile ver-

Tabelle 1.

Angina		Scarlatina		Diphtheria	
Zeitpunkt der Erkrankung	Quaddelzeit	Zeitpunkt der Erkrankung	Quaddelzeit	Zeitpunkt der Erkrankung	Quaddelzeit
1. Tag	49	1. Tag	48	1. Tag	75
2. „	53	2. „	41	2. „	67
3. „	23	3. „	48	3. „	150
4. „	30	4. „	32	4. „	65
5. „	25	5. „	30	5. „	60
6. „	35	6. „	50	6. „	70
7. „	40	7. „	30	7. „	47
8. „	40	8. „	25	8. „	58
9. „	43	9. „	35	9. „	65
10. „	15	10. „	50	10. „	27
11. „	75	11. „	30	11. „	45
12. „	70	12. „	40	12. „	50
13. „	65	13. „	60	13. „	62
14. „	65	14. „	58	14. „	71
15. „	65	15. „	73	15. „	48
16. „	40	16. „	100	16. „	62
17. „	52	17. „	70	17. „	51
18. „	25	18. „	48	18. „	64
19. „	28	19. „	36	19. „	58
20. „	27	20. „	60	20. „	50
21. „	34	21. „	80	21. „	50
22. „	42	22. „	62	22. „	48
23. „	51	23. „	54	23. „	25
24. „	57	24. „	45	24. „	15
25. „	64	25. „	63	25. „	76
—	—	26. „	35	26. „	33
—	—	27. „	42	27. „	37
—	—	28. „	24	28. „	40
—	—	29. „	61	29. „	44
—	—	30. „	81	30. „	32
—	—	31. „	73	31. „	58
—	—	32. „	50	32. „	33
—	—	33. „	30	33. „	30
—	—	34. „	22	34. „	45
—	—	35. „	32	35. „	45
—	—	36. „	32	36. „	38
—	—	37. „	38	37. „	47
—	—	38. „	38	38. „	40
—	—	39. „	67	39. „	45
—	—	40. „	58	40. „	43

antwortlich sind. Nicht nur, daß die Hautgewebe den Umständen gemäß das Wasser nicht besser resorbieren, wie es notwendig wäre, sondern sie binden auch stark das relativ langsam aufgenommene Wasser, höchstwahrscheinlich infolge Störung des Salzstoffwechsels, so daß die

Perspiration schon aus dem Grunde nicht über das normale Maß hinauswachsen kann. So wäre die infolge der Erkrankung entstandene Plusarbeit nun Aufgabe der schwankenden Nierenfunktion, auf die jedoch auch die qualitativen und quantitativen Schwankungen der Blutkolloide störend wirken. So entsteht demnach die im Wasserhaushalt von Anginakranken bemerkbare Störung.

Tabelle 2.

Angina		Scarlatina		Diphtheria	
Zeitpunkt der Erkrankung	Quaddelzeit	Zeitpunkt der Erkrankung	Quaddelzeit	Zeitpunkt der Erkrankung	Quaddelzeit
Erste 5 Tage	51	Erste 5 Tage	28	Erste 5 Tage	43
Zweite 5 „	42	Zweite 5 „	39	Zweite 5 „	46
Dritte 5 „	51	Dritte 5 „	45	Dritte 5 „	46
Vierte 5 „	37	Vierte 5 „	43	Vierte 5 „	44
Fünfte 5 „	47	Fünfte 5 „	47	Fünfte 5 „	37
Sechste 5 „	—	Sechste 5 „	49	Sechste 5 „	42
Siebente 5 „	—	Siebente 5 „	50	Siebente 5 „	46
Achte 5 „	—	Achte 5 „	51	Achte 5 „	45

Scharlach. Wie wir es in unserer obenerwähnten Arbeit beschrieben haben, besteht beim größten Teil der Scharlachkranken (mit Ausnahme von 2 Fällen) auch noch in der Rekonvaleszenz eine ständige Hydrämie, unabhängig von einer evtl. eintretenden Komplikation. Auffallend ist die große Wasseraufnahme bei diesen Kranken. Zwischen den Wasserausscheidungsfaktoren besteht keine Korrelationsstörung. Die insensible Wasserabgabe trachtet die renale Wasserausscheidung zu ersetzen, obwohl dies infolge der starken Flüssigkeitsaufnahme nicht vollkommen gelingt. Die Nierenfunktion selbst ist nicht herabgesetzt.

Wenn wir die Wasseraffinität der Gewebe von Scharlachkranken beobachten, so können wir sehen, daß, wenn wir die Fälle gesondert untersuchen, in der ersten Periode der Erkrankung bei jedem eine erhöhte Resorptionsfähigkeit nachweisbar ist, deren Intensität zwar wechselt, jedoch in jedem Falle vorhanden ist. In der folgenden Krankheitsperiode nähert sich nun die Wasseraffinität in der Mehrzahl der Fälle langsam den normalen Grenzen. Bei einigen ist die Quaddelzeit lange, 30—35 Tage, beschleunigt, bei anderen treten nach der 10 Tage hindurch beschleunigten Reaktion stärkere Schwankungen ein. Seltener (unter 15 Fällen zweimal) war die Resorption der Kochsalzlösung besonders in den ersten 10 Tagen stark erhöht.

Wenn wir sämtliche Resultate addieren und den Mittelwert berechnen (Tabelle), so können wir sehen, daß der im akuten Stadium erhöhte Wasserdurst der Gewebe sich proportionell zum Krankheitsverlauf auf den Normalwert erhöht. Die Wasserresorptionsfähigkeit der Haut ist viel stärker als bei Angina.

Demnach ist bei Scharlach die Wasseraffinität der Haut erhöht, die auf diese Weise mittels ihrer wasserentziehenden Funktion die Wasserblockade der Nieren gewissermaßen abwehren kann. Die Kompensation ist nicht vollkommen, immerhin bedeutend besser als bei Angina. Mit Rücksicht darauf, daß eine gute Korrelation besteht und die Wasseraffinität der Gewebe erhöht ist, lassen sich die trotzdem bestehende Hydrämie und Körpergewichtszunahme bzw. die nicht ganz vollkommene extrarenale Kompensation nur aus folgendem erklären. Da die Wasseraufnahme erhöht, die Diurese hingegen herabgesetzt ist, besteht infolgedessen der Anspruch auf eine übernormale, kompensative, insensible Wasserabgabe. Die Wasseraffinität der Hautgewebe ist zwar erhöht, doch nicht in dem Maße, daß es zur Erledigung der erwünschten Arbeit genügen würde. (Eine Ausnahme bildeten 2 Fälle, wo die Quaddelzeit sehr stark herabgesetzt war, so wie wir auch einen Scharlachkranken hatten, bei dem die Störung des Wasserhaushaltes nicht so ausgesprochen wie bei den übrigen Fällen gewesen ist.) Die Ursache dessen sowie den Grund der verminderten renalen Ausscheidung müssen wir teils in der bereits auch von *Redtenbacher* beschriebenen Salzretention und in der osmotischen Druckerhöhung der Kolloide suchen, die sich sowohl auf das Blut (*Kostyál* und *Félegyházy*, *Kostyál* und *Barta*), wie auch auf die Gewebe bezieht. Die Folge ist nun, daß die Nieren nicht fähig sind, das Wasser der Blutbahn genügend zu entfernen, daß die Gewebe das Wasser nicht vollkommen resorbieren und dann die aufgenommene Flüssigkeit hinwieder nicht genügend intensiv abgeben, sondern dieselbe zum Teil zurückhalten.

Diphtherie. Bei unseren früheren Untersuchungen fanden wir in der Mehrzahl der Diphtheriekranken eine ständige, hochgradige und langwährende Hydrämie. Die renale Ausscheidung nimmt in einem fort ab, auch noch in der Rekonvaleszenz. Die extrarenale Flüssigkeitsausscheidung ist zu Beginn der Krankheit herabgesetzt, doch erhöht sie sich dann, so daß sie die Mangelhaftigkeit der Diurese zu kompensieren vermag.

Unsere jetzigen Untersuchungen haben nachgewiesen, daß bei einem großen Teil der Kranken die Quaddelzeit am Anfang sich mäßig erhöht, später abnimmt und dann bloß nach und nach oder schwankend sich wieder auf das Normale erhöht. Bei anderen (unter 10 Fällen 5mal) ist gleich zu Beginn auch die Wasseraffinität der Gewebe erhöht. Diese Fälle ändern nun bei der Summierung unserer Gesamtergebnisse die Untersuchungen auf die Weise (Tabelle), daß sich bei Diphtherie die Dauer des Verschwindens der Quaddel kaum etwas verkürzt, noch am ehesten zwischen dem 20. und 30. Tag. Der Wasserhunger der Gewebe ist also gegenüber dem Normalen kaum erhöht.

Bei Diphtheriekranken erleidet demnach die Wasserausscheidungsfunktion der Nieren infolge der qualitativen und quantitativen Störungen

der Gewebe- und Blutkolloide einen großen Schaden. Auch die Gewebe vermögen bloß mit Mühe das Wasser aus der Blutbahn aufzunehmen, teils weil sich der onkotische Druck des Blutes ändert, teils weil der onkotische Druck der Gewebe fast normal bleibt; diesen Umständen ist es jedoch zu verdanken, daß das auf der einen Seite schwer aufgenommene Wasser auf der anderen Seite leicht abgegeben wird und obwohl auf diese Weise eine Hydrämie besteht, ist trotzdem das Gleichgewicht vorhanden, weil die Gewebe ihr Wasser auf insensiblem Wege in gesteigertem Maße abgeben.

Jetzt möchten wir nur noch mit einigen Worten darauf zu sprechen kommen, welcher Faktor noch in der eben beschriebenen Störung des Wasserhaushaltes eine große Rolle spielen könnte. Vor allem müssen wir auf eine Änderung der Leberfunktion denken. *Pick* und seine Schule: *Molitor*, *Wagner* und *Glaubach* haben in erster Reihe die wichtige Rolle der Leber in Wasserhaushalt nachgewiesen, indem sie teils ihre wasseraufspeichernde Fähigkeit, teils ihre hormonale Fernwirkung betonten, welch letztere hinwieder außer ihrem Einfluß auf die Schwellungsfähigkeit der Gewebe- und Blutkolloide auch an der Regulation der Diurese teilnimmt. *Parchon*, *Marsa* und *Cachane*, *Landson* und *Roca*, *Arrey* und *Simmonds* haben in derselben Richtung geforscht. *Duzâr* beschrieb bei Säuglingen die wichtige Rolle der Leber, auch *Mautner* betont dies. *A. Adler* und *Mautner* haben bei ihren Leberkranken eine Abnahme der Diurese nachgewiesen. Hinwieder laut der Untersuchungen von *Laudan* und *Papp* dauert bei Leberdysfunktion die nach Wasserdarreichung eintretende Hydrämie viel länger als bei Gesunden.

Mittels eigener Untersuchungen (*Kostyál, Kostyál* und *Takács*) hatten wir Gelegenheit, nachzuweisen, daß bei den obenerwähnten Krankheiten die Leberfunktion gestört und herabgesetzt ist. (Die diesbezügliche Literatur haben wir dort auch angegeben.) An anderer Stelle erbrachten wir den Beweis, daß dessen wahrscheinliche Ursache in erster Reihe eine in Zusammenhang mit Erkrankungen eintretende Dysfunktion der Tonsillen ist (*Kostyál*). Unsere Tonsillenuntersuchungen ließen die Annahme zu (*Kostyál* und *Penkert*), daß die Tonsillen im Wasserhaushalte wahrscheinlich auf dem Wege des Leber-Milz-Pankreas-Systems eine wichtige Rolle spielen. Laut der Untersuchungen von *Kostyál* und *Félegyházy* sowie *Kostyál* und *Barta* ändern sich bei den eben besprochenen Krankheiten auch die Blutkolloide qualitativ und quantitativ.

Aus all dem können wir nun sehen, daß in Zusammenhang mit den Tonsillenerkrankungen die Leberfunktion abnimmt, so daß deren Wirkung in mehreren Beziehungen eine Störung erfährt. Die veränderte Funktion ist jedoch höchstwahrscheinlich zum großen Teil eine Fernwirkung, die dem gestörten Rollenkreis der Tonsillen zugeschrieben werden kann. Als Folge treten nun Abnahme der Diurese, qualitative

und quantitative Veränderungen der Blut- und Gewebekolloide auf, und so entstehen Hydrämie und Wasserretention, verminderte renale und eine nicht genügend kompensierende extrarenale Funktion. An der Kompensationsstörung nehmen außer der onkotischen Druckanomalie der Gewebe- und Blutkolloide auch noch Stoffwechselstörungen des Salzes und Mangelhaftigkeit der Korrelation teil.

Zusammenfassung: Der Wert der Quaddelzeit kann nur dann zur Bestimmung der durch irgendeine Erkrankung zustande gebrachten Wasserhaushaltsstörung angewandt werden, wenn wir diesen Wert nicht bloß bei ein und demselben Kranken, sondern während des Verlaufes der ganzen Krankheit auch bei mehreren Gleicherkrankten überwachen und die zusammengefaßten Ergebnisse zu unseren Folgerungen benutzen.

Bei einem 3—4stündigen Versuch gibt die serienartige Bestimmung der Quaddelzeit verwendbare Resultate.

Bei 15 Angina-, 15 Diphtherie- und 15 Scharlachkranken haben wir serienweise während des ganzen Verlaufes der Krankheit die Quaddelzeit bestimmt.

Unsere Ergebnisse stehen in genauem Einklang mit unseren bereits früher mitgeteilten experimentellen Beobachtungen. In der bei Tonsillenerkrankungen bestehenden Störung des Wasserhaushaltes spielt auch die Wasseraffinitätsanomalie der Hautgewebe eine wichtige Rolle.

Die verminderte und veränderte Leberfunktion übt auf die bei diesen Erkrankungen feststellbare Störung des Wasserhaushaltes einen großen Einfluß.

Literaturverzeichnis.

Adler, A., Klin. Wschr. **43**, 1980 (1923). — *Baker*, J. amer. med. Assoc. **1924**. — *Beck, R.*, Orv. Hetil. (ung.) **1928**, Nr 4, 88 — Jb. Kinderheilk. **120** (1928). — *Cohen, M. B.*, J. amer. med. Assoc. **84**, 1561 (1925). — *Duzár, J.*, Orv. Hetil. (ung.) **1927**, Nr 37, 1058. — *Frenkiel* u. *Mandels*, Z. Kinderheilk. **197**, Nr 1, 158 (1929). — *Harrison, J.*, J. amer. med. Assoc. **84**, 17 (1925). — *Landau, M.*, u. *L. Papp*, Klin. Wschr. **1923 II**, Nr 30, 1399. — *Leonhardt*, Mschr. Kinderheilk. **39**, 292 (1928). — *Lovett*, Amer. J. med. Sci. **84** (1925). — *McClure* u. *Aldrich*, J. amer. med. Assoc. **81**, 1920; **82**, 1924. — *Mautner*, Mschr. Kinderheilk. **41** (1928). — *Molitor* u. *Pick*, Arch. f. exper. Path. **97**, 317. — *Parhon, Marza* u. *Cahane*, zit. nach *F. Libermann*, Erg. inn. Med. **38**, 355 (1930). — *Paul*, Magy. orv. Arch. (ung.) **5** (1929). — *Pick, E. P.*, Wien. med. Wschr. **74**, Nr 7, 334 (1924). — *Pick* u. *Wagner*, Wien. med. Wschr. **1923**, Nr 12—14, 78. — *Redtenbacher*, zit. nach *C. R. Schlayer*, Lehrbuch der pathologischen Physiologie. Leipzig 1922. — *Kostyál, L.*, Z. exper. Med. **81**, Nr 5—6, 739 (1932). — *Kostyál, L.*, u. *Penkert*, I—II, Z. Kinderheilk. **52**, H. 6 (1932). — *Kostyál, L.*, Mschr. Kinderheilk. **48**, 162 (1930) — Z. exper. Med. **76**, H. 1—2, 168 (1931) — Z. Kinderheilk. I—II, **50**, H. 2 (1930).

Debrecen, Kinderklinik.

(Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten in Wien. Vorstand: Professor Dr. *M. Hajek.*)

Beitrag zur Klinik der Larynxdiphtherie.

Von

Dr. Camillo Wiethe,

Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 28. November 1932.*)

Die weitaus meisten Fälle von Diphtherie beginnen mit einer primären Erkrankung des Rachens und der Tonsillen. An diesen stellen sich entweder gleich zu Beginn der Erkrankung oder 1—2 Tage später auf Diphtherie verdächtige Symptome ein. Wenn nun im weiteren Verlaufe der Erkrankung Heiserkeit und Atemnot auftreten, so ist die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf eine absteigende Larynxdiphtherie leicht zu stellen. Wesentlich schwieriger gestaltet sich hingegen die Diagnosestellung in jenen Fällen, bei welchen die Erkrankung den Larynx primär befällt. Eine primäre Larynxdiphtherie stellt nach unserer Erfahrung ein nicht gar so seltenes Ereignis dar. Nach *Schick*[1] beginnt die Larynxdiphtherie sogar häufiger als solche oder gleichzeitig mit Erscheinungen der Nase. Auch *Göppert*[2] konnte in einer ganzen Reihe von Fällen, namentlich des 2. bis 4. Lebensjahres, eine wirklich oder scheinbar primäre Kehlkopfdiphtherie feststellen. Er stellt die Forderung nach einer Inspektion des Kehlkopfes, die, wie er sagt, von unschätzbarem Wert wäre, aber leider nur von einem besonders geübten Arzt durchgeführt werden kann. Sicherlich wird des öfteren eine Larynxdiphtherie übersehen, und dies aus dem Grunde, weil der Einblick in den kindlichen Larynx schwer, jedenfalls aber die Untersuchung des Kehlkopfes noch nicht allenthalben so in Übung ist, als dies erforderlich wäre. Bei primärer Erkrankung des Kehlkopfes ist oft die Frage von Wichtigkeit, ob es sich um Pseudocroup oder Croup handelt. Trotz all der bekannten differentialdiagnostischen

[1] *B. Schick,* Handbuch Pfaundler-Schloßmann, IV. Aufl., 8 (1931). Leipzig: Vogel.

[2] *F. Göppert,* Handbuch Mohr-Staehelin, II. Aufl. Berlin: Julius Springer 1925.

klinischen Regeln kann im gegebenen Falle doch nur der Einblick in den Larynx die sichere Entscheidung bringen. Die Notwendigkeit der Larynxuntersuchung ist um so dringender, als das Zuwarten, bis auch der Pharynx erkrankt, von deletären Folgen für das kranke Kind sein kann, da es bei einer aufsteigenden Diphtherie nach unserer Erfahrung 2—4 Tage dauern kann, bis Membranen auch im Rachen sichtbar sind. Die Forderung selbst nach einer direkten Larynxuntersuchung ist um so gerechtfertigter, als wir heute über einfache, auch für den Nichtlaryngologen leicht erlernbare Methoden der Untersuchung des kindlichen Kehlkopfes verfügen. Wir stellen bei guter Fixation des Kindes (am

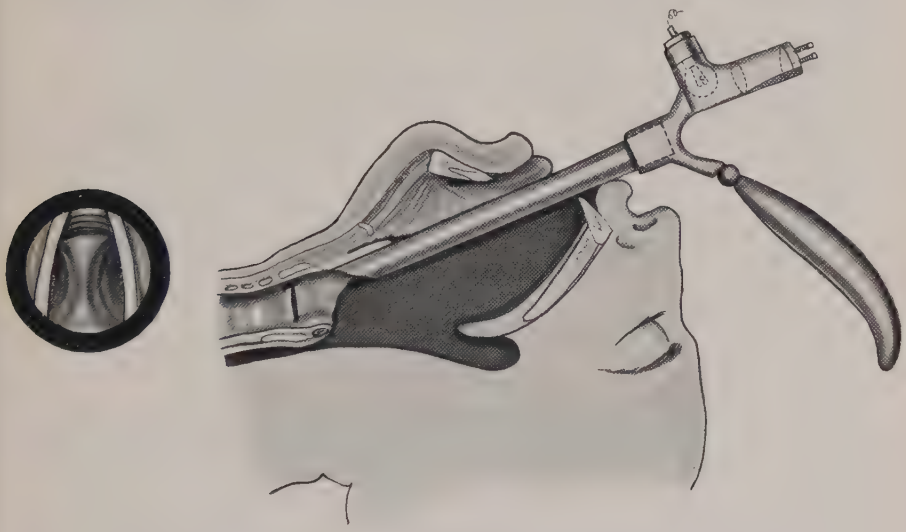


Abb. 1. Direkte Laryngoskopie mit einem kurzen Spatelrohr; links: das laryngoskopische Bild.

besten bewährt es sich, den Körper des Kindes mitsamt den Armen in ein Leintuch einzuwickeln und das Kind dieserart zu immobilisieren, während ein Assistent den Kopf des Kindes festhält), den Larynx ganz ohne Anästhesie mit einem kurzen Spatelrohr (s. Abbildung) ein, ohne die Glottis zu entrieren und warten das Ende des durch den Spateldruck verursachten Spasmus ab, bis das Kind wieder einen tiefen Atemzug macht, um einen Einblick in die Glottis und Subglottis zu gewinnen[1]. Sind weißliche Membranen im Larynx oder im subglottischen Raum vorhanden, so ist die Diagnose mit ziemlicher Sicherheit auf Diphtherie zu stellen, vorausgesetzt, daß Traumen, in erster Linie durch Fremdkörper verursacht, und Verätzungen ausgeschlossen werden können. Die

[1] Hinsichtlich der Details der Technik verweise ich auf die laryngologischen Handbücher.

Membranen sind allerdings manchmal, besonders im Anfange der Erkrankung, nicht sehr dicht, des öfteren sogar bloß spinnwebdünn oder im allerersten Stadium noch gar nicht vorhanden. Diese Umstände können leicht zu Irrtümern Veranlassung geben.

Es seien hier nur einige markante Fälle von Beobachtungen an unserer Klinik angeführt.

Das 4jährige Kind Franz B. wird am 4. XI. 1929 wegen zeitweilig auftretender Erstickungsanfälle in die Klinik eingeliefert. Das Kind ist vor 4 Tagen mit 39° Fieber ohne sonstige Erscheinungen erkrankt; die beiden nächsten Tage fühlte sich das Kind wohl und war fieberfrei. Am Tage vor der Einlieferung bestanden Kältegefühl, Heiserkeit und Halsschmerzen, am Tage der Aufnahme verschlechterte sich der Zustand, es erfolgten in mehrstündigen Intervallen Erstickungsanfälle. Temperatur bei der Aufnahme 37,2°. Das äußerst vernünftige Kind läßt sich gut indirekt laryngoskopieren; das Larynxinnere ist in toto hochrot, es bestehen mächtige, symmetrische subglottische Wülste, *keine* Membranbildung. Wahrscheinlichkeitsdiagnose: Pseudocroup, daher als Therapie feuchtes Zelt. Am Nachmittag des nächsten Tages wird die Atmung zusehends schlechter, das Kind ist etwas cyanotisch. Eine neuerliche indirekte Untersuchung des Kehlkopfes ist durch unausgesetzten, bellend heiseren Husten unmöglich, weshalb zur direkten Laryngoskopie gegriffen wird, welche nunmehr Diphtheriemembranen im Larynx sehen läßt. Das Kind wird auf die Diphtheriestation der Kinderklinik transferiert, von wo es nach entsprechender Serumbehandlung nach einigen Wochen entlassen wurde.

Ein zweiter, ganz ähnlicher Fall wurde erst kürzlich an unserer Klinik beobachtet.

Das 5jährige Kind Helene F. hustet seit etwa 3 Tagen sehr heftig. Vor 1 Tag traten starke Atembeschwerden auf, weshalb das Kind am 1. VI. 1932 an unsere Klinik gewiesen wurde. Temperatur bei der Einlieferung 37,4°. Die direkte laryngoskopische Untersuchung (Dozent *Haslinger*) ergab beträchtliche symmetrische subglottische Wülste. Tonsillen gerötet und vergrößert. Beiderseits am Halse geschwollene Lymphdrüsen. Akute Otitis med. supp. dextra. Feuchtes Zelt. In den nächsten 2 Tagen änderte sich der Zustand nicht wesentlich. Tags darauf, d. i. am 4. Tage nach der Einlieferung, tritt ziemlich plötzlich heftiger Stridor und Cyanose auf, die Tracheotomie ist unvermeidlich; vorerst wird in kurzdauerndem Ätherrausch eine direkte Laryngoskopie ausgeführt, welche die oberen Anteile des Kehlkopfes normal zeigt, während von den Stimmlippenkanten nach abwärts sich eine zirkuläre, weißgraue Membran erstreckt, welche fast kein Lumen zur Atmung übrigläßt. Es wird bei liegendem Tubus die Tracheotomia inferior ausgeführt und das Kind auf die Diphtheriestation der Kinderklinik transferiert, von wo es erst nach etwa 6 Wochen entlassen wurde, nachdem es noch außerdem eine Scarlatina durchgemacht hatte.

Diese beiden Fälle sind aus verschiedenen Gründen interessant und von prinzipieller Wichtigkeit. Zunächst zeigen sie uns, daß ganz zu Beginn der primären Larynxdiphtherie das klinische Bild einer unspezifischen subglottischen Laryngitis bestehen und die Bildung der Membranen erst 24 oder mehr Stunden später erfolgen kann. Man kann also im allerersten Stadium einen Pseudocroup und einen echten

Croup klinisch nicht unterscheiden. Daraus läßt sich folgern, daß man entweder jeden Pseudocroup mit Diphtherieserum behandeln müßte, was jedoch nicht angängig ist, oder daß man Kinder mit Pseudocroup täglich (evtl. direkt) laryngoskopiert, um nach Membranen zu fahnden.

Daß es andererseits aber auch bei subglottischer Laryngitis zarte graue Beläge geben kann, welche nicht ohne weiteres als Diphtherie anzusprechen sind, zeigt die folgende Krankengeschichte:

Das $2^1/_2$jährige Kind Kurt A. erkrankte am 17. V. 1930 unter subfebrilem Temperaturanstieg an bellendem Husten und leichter Atemnot. Die Inspektion des Rachens ergibt keinen pathologischen Befund. Das Kind hat bei der durch Aufregung hervorgerufenen forcierten Atmung einen ziemlich beträchtlichen Stridor. Ich untersuchte den Larynx des Kindes direkt mit einem kurzen Spatelrohr wie immer ohne jegliche Anästhesie und konnte folgenden Befund erheben: Der Larynx in toto diffus gerötet, starke, symmetrische, subglottische Schwellungen. Von der Subglottis nach abwärts ganz zarte rauchgraue Beläge. Das Kind wird wegen hochgradigen Diphtherieverdachtes auf die Diphtheriestation der Kinderklinik transferiert, nachdem aus der Subglottis Abstriche zwecks bakteriologischer Untersuchung entnommen wurden. Auf der Kinderklinik wurde sofort eine dem Gewicht des Kindes entsprechende Menge von Diphtherieserum injiziert und ein feuchtes Zelt angewendet. Das inzwischen angefertigte Ausstrichpräparat ergab bloß größere Mengen von Kokken, keine Diphtheriestäbchen. Auch die Kulturen waren diphtherienegativ. 24 Stunden nach der Larynxuntersuchung atmete das Kind schon wieder frei, hatte normale Temperatur und konnte nach einigen weiteren Tagen geheilt entlassen werden.

Es handelte sich in diesem Falle höchstwahrscheinlich nicht um eine Diphtherie, sondern bloß um eine subglottische Laryngitis. Obzwar die negativen bakteriologischen Befunde nichts beweisen, so berechtigten sie doch im Zusammenhalt mit dem weiteren klinischen Verlauf zur Annahme, daß es sich um einen Pseudocroup gehandelt hat. Die zarten grauen Beläge waren bloß Epithelnekrosen, wie wir sie bei heftigen Entzündungen und Malträtierung des Kehlkopfes durch Husten häufig beobachten können. Man kann in derartigen Fällen das Opfer eines Irrtums werden, der ja keinen weiteren Schaden anrichten kann. Aber trotz dieser Lehre wird man wahrscheinlich bei einem nächsten ähnlichen Falle wieder den gleichen Vorgang einhalten, denn es scheint doch angezeigt zu sein, bei Zweifeln über die Differentialdiagnose zwischen Croup und Pseudocroup sich besser für größere Vorsicht zu entscheiden und das Gefährlichere anzunehmen.

Wie ich schon eingangs erwähnte, sind typische Fälle von primärer isolierter Larynxdiphtherie durch die Kehlkopfuntersuchung leicht erkennbar, so daß es sich erübrigt, die Krankengeschichten dieser Fälle zu bringen. Diese Kinder werden stets erst ambulatorisch direkt oder indirekt laryngoskopiert, aber an unserer Klinik nicht aufgenommen, sondern mit der Diagnose an die entsprechenden Kinderspitäler zur Aufnahme gewiesen.

Wenn wir das im vorhergehenden Angeführte zusammenfassen, dann ergibt sich:

1. Im allerersten Stadium der primären Kehlkopfdiphtherie können nur einfache subglottische Schwellungen vorhanden sein, wie dies beim Pseudocroup während des gesamten Verlaufes der Fall ist.

2. Bei der anfänglich vorhandenen subglottischen Schwellung können erst nach 1—3 Tagen sich wirkliche Membranen hinzugesellen.

3. Bei den subglottischen Schwellungen des Pseudocroups können zarte graue Beläge auftreten, welche mit Diphtherie nichts zu tun haben.

Wien IX, Lazarettgasse 14.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen. — Direktor: Professor *Beumer*.)

Über Galaktose als alleiniges Kohlehydrat in der Säuglingsnahrung.

Von

H. Fasold.

(*Eingegangen am 28. November 1932.*)

In zwei vorhergehenden Arbeiten aus unserer Klinik[1] konnte gezeigt werden, daß die Galaktose beim hungernden Säugling eine erhebliche antiketogene Wirkung entfaltet und daß Zulagen dieses Zuckers zur Nahrung deutlich einen günstigen Einfluß auf die Gewichtskurve ausüben. In weiterer Verfolgung der Frage nach der Bedeutung der Galaktose für den Stoffwechsel des Kindes schien es lohnend, zu untersuchen, ob ein Säugling bei einer Nahrung gedeihen kann, die bei sonst normaler Zusammensetzung als Kohlehydrat praktisch nur Galaktose enthält. Es ist bekannt, daß die Glykose oder deren Polymere auch ohne Begleitung von Galaktose genügen, um Leben und Wachstum zu gewährleisten. Die umgekehrte Versuchsanordnung wurde bis jetzt am Säugling nicht angestellt. Sie ist auch deshalb interessant, weil ja die Galaktose insofern nicht als vollwertiges Kohlehydrat wirkt, als sie den hypoglykämischen Insulinshock nicht zu beseitigen vermag.

Es wurde zunächst versucht, den Zucker in der Milch durch Milchsäuregärung zu entfernen. Die entstehende Milchsäure wurde durch Zusatz von $CaCO_3$ oder $NaHCO_3$ abgestumpft, um die Gärung möglichst weit zu treiben. Läßt man aber so lange gären, bis praktisch kein Milchzucker mehr nachzuweisen ist, so entwickelt sich eine derartig dichte Bakterienflora und der Geschmack der Milch verschlechtert sich so, daß man das Reaktionsgemisch nicht mehr als Säuglingsnahrung verwenden kann. Deshalb wurde folgender Weg eingeschlagen:

Ein Liter Vollmilch wird mit 3 g Calc. lact. versetzt und langsam auf 60° erwärmt. Der sich absetzende Fettkäse wird für 1 Stunde auf ein Sieb zum Abtropfen gebracht und dann mit Wasser oder mit Salzlösung je nach den Erfordernissen auf zwei Drittel oder Vollmilch aufgefüllt. Nach kurzem Aufkochen dieser Mischung wird die gewünschte Menge Galaktose zugesetzt. Das tägliche Nahrungsquantum wurde auf 6 Mahlzeiten verteilt. Auf diese Weise erhält man zwar nicht, wie *Heymann*[2], der einen ähnlichen Weg zur Darstellung kohlehydratfreier Milch einschlägt, vollständiges Freisein von Milchzucker. Dafür ist aber der Verlust an Lactalbuminen geringer. Der restierende Milchzucker ist für die Fragestellung bedeutungslos. Die größte Menge Glykose, die das Kind während des Versuches bekam, war 4 g pro Tag. Man erhält also eine Nahrung, die praktisch frei von

Glykose ist, sich aber im Fett- und Eiweißgehalt quantitativ und qualitativ nicht wesentlich von den üblichen Milchmischungen unterscheidet. Als am 4. Versuchstage zu ersehen war, daß der Versuch nach Belieben verlängert werden konnte, wurde auch eine gewisse Salzadaptation durch Zufügen von 2 g KCl und 1,5 g Na_2HPO vorgenommen. Die verwendete Galaktose war das Präparat purissimum von Merck.

Das Versuchskind war ein $2^1/_2$ Monate alter, männlicher, gesunder Säugling, der sich aus sozialen Gründen seit dem 8. Lebenstage in unserer Beobachtung befand. Das Kind hatte sich in stetiger normaler Weise entwickelt.

Als Kriterien für den Nährwert der Galaktose als alleiniges Kohlehydrat wurden die Gewichtskurve und der Aspekt des Säuglings, die Zuckerausscheidung im Urin, der Stand des Blutzuckers und die Beschaffenheit der Stühle genommen. Das Gewicht wurde jeweils 4 Stunden nach der letzten Mahlzeit, mittags 12 Uhr festgestellt.

Der Zucker im Harn wurde nach *Bertrand* als Galaktose in Urinportionen von 20 ccm bestimmt. Die Bestimmung des restierenden Milchzuckers in der Nahrung geschah nach der bekannten Methode von *Soxhlet*, die des Blutzuckers nach *Hagedorn-Jensen*.

Der Urin wurde mittels einer Schlauchleitung unter Toluol aufgefangen und alle 24 Stunden zur Untersuchung gebracht.

Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

E. D., $2^1/_2$ Monate. Anfangsgewicht 5550 g. Nüchternblutzucker 0,087%.

Datum	Nahrung	Restierende Glykose i. d. Nahrung g	Acetonkörper im Urin	Galaktose im 24h-Urin g	Nüchtern-Blutzucker %	Gewicht des Kindes g	Stuhlbeschaffenheit	Urinvolumen ccm	Bemerkungen
8. XI.	900 g $^2/_3$-Milch, 50 g Galaktose	3,2	0	0	0,087	—	fest	600	Sieht gut aus, Stimmung und Nahrungsaufnahme gut
9. XI.	desgl.	3,8	0	0	0,081	—	„	650	
10. XI.	900 g $^2/_3$-Milch, 70 g Galaktose	3,6	0	0,34	0,090	—	„	640	
11. XI	800 g Vollmilch, 80 g Galaktose	3,0	0	0,34	0,089	5640	pastig	340	
12. XI.	800 g Vollmilch, 80 g Galaktose	4,0	0	0,28	0,090	—	„	440	
13. XI.	800 g Vollmilch, 100 g Galaktose	2,3	0	0,5	0,087	—	„	380	
14. XI.	800 g Vollmilch, 110 g Galaktose	3,9	0	0,8	0,089	5700	„	370	

Während der ganzen Versuchszeit von 7 Tagen war das Kind vergnügt und zeigte unverändert gutes Aussehen. Die Nahrung wurde willig genommen. Die Stühle waren anfänglich eher zu fest. Erst bei einer Gabe von 80 g Galaktose pro Tag gewannen sie die normale pastige Konsistenz. Letztere blieb auch bei einer Verabreichung von 110 g pro Tag unverändert. Für die Fragestellung ist es belanglos, daß der relativ hohe Calciumgehalt der Nahrung Neigung zu festen Stühlen schafft. Eine eventuell auftretende ernstere Gärungsdyspepsie wäre dadurch sicherlich nicht verdeckt worden.

Die Galaktose wurde — abgesehen von dem Anteil, der der Darmgärung verfällt — praktisch vollständig verwertet. Auch bei der sehr hohen Dosis von 110 g wurde noch nicht einmal 1% der verabreichten Menge ausgeschieden. Diese gute Assimilation hat ihren Grund darin, daß die einzelnen Gaben in den Nahrungsportionen nicht besonders hoch sind, sondern der natürlichen Kohlehydrataufnahme ungefähr entsprechen. Die jeweilige Toleranzüberschreitung ist klein und bedingt nur ein geringes Abfließen von Galaktose durch die Nieren.

Die Prüfung des Urins auf Aceton nach Legal und auf Acetessigsäure mit Ferrichlorid fiel stets negativ aus. Würde die Galaktose vom Körper nicht als vollwertiges Kohlehydrat angenommen, so müßte sich nach 7tägiger Versuchsdauer ein Kohlehydratmangel wohl sicherlich durch die Ausscheidung von Acetonkörpern bemerkbar machen.

Auch das Verhalten des Blutzuckers läßt annehmen, daß ein Kohlehydratmangel nicht eingetreten ist. Erst in jüngster Zeit hat *Heymann*[2] gezeigt, daß der Säugling bei kohlehydratfreier Ernährung meist schon nach 12 Stunden einen unerwartet tiefen Abfall des Blutzuckers (bis zu 0,036% herab) erleidet. Im obigen Versuch aber war der Blutzucker von unverändert normaler Konzentration.

Das Kind nahm während der 7 Versuchstage um 150 g, im täglichen Durchschnitt um 21 g zu. Diese Zahlen unterscheiden sich nicht von denen der Vorwoche, wo das Kind mit 600 g Milchsäure-Vollmilch pro die ernährt wurde. Die Zunahme entspricht dem für dieses Alter normalen Durchschnitt.

Diese Tatsachen genügen, die Annahme zu rechtfertigen, daß unter den Bedingungen des vorliegenden Versuches die Galaktose als vollgültiges Kohlehydrat verwendet wurde und daß sie als alleiniger Zucker in einer sonst ausreichenden Nahrung die normale Entwicklung des jüngeren Säuglings gewährleistet. Dieses Ergebnis ist um so bemerkenswerter, als die Galaktose nicht imstande ist, im Tierexperiment den hypoglykämischen Shock zu verhindern, also die Glykose unter diesen Umständen nicht zu vertreten vermag.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Fragestellung muß noch eine Arbeit von *Guha*[3] (zit. nach *Ronas* Ber.) erwähnt werden. Dieser Autor findet, daß junge und erwachsene Ratten bei fettfreier Diät mit Galaktose als einzigem Nahrungskohlehydrat schnell zugrunde gehen, nachdem sie etwa 20 Stunden vor dem Tode in Koma verfallen waren. Er folgert daraus, daß die Galaktose zu rasch durch die Nieren ausgeschieden und nicht rasch genug oxydiert wird, um die tödliche Inanition zu verhindern. Die Galaktose reiche als alleiniges Kohlehydrat nicht aus, um das Leben zu erhalten.

Dem möge der vorliegende Versuch am Säugling gegenübergestellt werden. Auch ist auf die bekannten Versuche von *György* hinzuweisen,

der junge Ratten mit vollkommen kohlehydratfreier Nahrung unter ungestörtem Wohlbefinden aufzüchten konnte und bei dieser Gelegenheit besonders darauf hinwies, wie vorsichtig man bei der Übertragung von Tierexperimenten auf die Verhältnisse des Säuglingsstoffwechsels sein muß. Der Ausfall der Versuche von *Guha* dürfte wohl auf andere Faktoren als auf Kohlehydratmangel zurückzuführen sein.

Über das Schicksal der Galaktose im Organismus oder über die qualitative Zusammensetzung des Blutzuckers im vorliegenden Versuch konnte nichts ausgesagt werden, da zur Zeit keine Methodik zur Verfügung steht, um die Galaktose in kleinen Blutmengen zu bestimmen. Wohl wurde versucht, das in letzter Zeit von *Fiessinger* und *Schrumpf*[4] mitgeteilte Verfahren zur Mikrobestimmung der Galaktose im Blute zu verwenden. Es beruht darauf, daß die Galaktose beim Versetzen des Blutes mit Alkohol mit dem Eiweißpräcipitat niedergeschlagen werde, während die Glykose in Lösung bleibt. Kontrollversuche mit bekannten Galaktosezusätzen zum Blut ließen aber diese Methode nicht als sicher genug erscheinen.

Auch die Benutzung der Methode von *Roe* und *Aaron Schwartzmann*[5], die darauf beruht, daß die Galaktose von der Hefe nur sehr langsam vergärt wird, während die Glykose sehr schnell schwindet, schien auf Grund der Ergebnisse, die die Autoren mit ihr gewannen, nicht lohnend. Sie finden z. B. nach einmaligen Galaktosegaben von 40—70 g an Erwachsenen eine mittlere Erhöhung des Blutzuckers auf 0,15%, wovon aber bis zu 0,138% durch Galaktose gedeckt sein sollen. Es bliebe also ein Glykosegehalt des Blutes von nur 0,01%. Dieses merkwürdige Ergebnis schien uns mehr auf den methodischen Bedingungen als auf einem tatsächlichen Glykoseschwund aus dem Blute zu beruhen.

Zusammenfassung.

Ein $2^1/_2$ Monate alter gesunder Säugling erhielt 7 Tage lang praktisch glykosefreie Nahrung. Als einziges Kohlehydrat wurde Galaktose verfüttert. Diese wurde als vollgültiges Kohlehydrat assimiliert.

Die Gewichtszunahme war normal, der Urin stets frei von Acetonkörpern. Der Blutzuckerspiegel hielt sich auf normaler Höhe.

Von der verabreichten Galaktose wurde durchschnittlich $^1/_2$% wieder ausgeschieden.

Literaturverzeichnis.

[1] *Bischoff, G.*, u. *Hiestermann*, Mschr. Kinderheilk. **46**, 426 (1930) und *G. Bischoff* l. c. **48**, 500 (1930). — [2] *Heymann*, Z. Kinderheilk. **53** (1932). — [3] *Guha, Bires, Chandra*, Biochemic. J. **25**, 1385 (1931). — [4] *Fiessinger, Noel*, u. *Schrumpf*, J. Physiol. et. Path. gén. **30**, 289 (1932). — [5] *Roe, Joseph*, u. *Aaron Schwartzmann*, J. of biol. Chem. **96**, 717 (1932).

Göttingen, Universitäts-Kinderklinik.

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

Über Antikörperbildung beim Säugling.

Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von F. Goebel in der Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 53, S. 358 (1932).

Von

Frau Dr. **H. Hirszfeld** und Prof. Dr. **L. Hirszfeld.**

(*Eingegangen am 20. Oktober 1932.*)

Unter diesem Titel berichtet *Goebel* über Untersuchungen, in welchen er zu dem Ergebnis kommt, daß der junge Säugling zur spezifischen Antikörperbildung fähig ist und nur in dem Ausmaß hinter dem älteren Kind zurücksteht. Verf. zitiert zwar mehrere Autoren, erwähnt aber nicht die experimentellen Untersuchungen von *Halber, Hirszfeld* und *Mayzner*[1]. Es wurden Kinder in verschiedenem Alter von 2 Wochen bis zu 5 Jahren mit Typhusvaccine, Diphtherieanatoxin und Pockenvaccine geimpft und festgestellt, daß sowohl Säuglinge wie ältere Kinder im Prinzip fähig waren, Immunantikörper zu produzieren; der erreichte Titer war bei Säuglingen schwächer und schien dementsprechend schneller zu verschwinden. Auch praktisch wurde die Zweckmäßigkeit der Immunisierung jüngerer Kinder gegen Diphtherie von *Ramon* in Frankreich, von *Park* in Amerika und von Frau *Hirszfeld* und *Mayzner* in Polen[2] untersucht und die prinzipielle Fähigkeit der Säuglinge zur Entfaltung immunologischer Reaktion, wenn auch in abgeschwächtem Grade, sichergestellt. Das Problem der Mechanismen der Immunität der Säuglinge wurde unter anderen von *v. Gröer, Schick* und *Kassowitz*, von *Brokman*, von *Pauntz* und *Czoma*, von *Friedberger* und Mitarbeitern diskutiert und von *H.* und *L. Hirszfeld* theoretisch zu fassen gesucht.

Die Fähigkeit, Antikörper zu produzieren, ist in der Jugend nur schwach ausgebildet und namentlich Neugeborene besitzen die Antikörperbildungsbereitschaft nur im geringen Grade. Sie haben anscheinend einen viel mächtigeren und zu gleicher Zeit einfacheren Immunitätsmechanismus; sie empfinden die infektiösen Tücken der Welt noch nicht als solche, indem sie häufig noch keine oder nur schwache

[1] Z. Immun.forsch. **53**, H. 5/6 (1927).

[2] Pedjatr. polska. **9**, H. 6 (1929).

Affinität zu Giften besitzen. Erst im Laufe der Zeit gewinnt das Gewebe Beziehungen zu Giften durch einen physiologischen oder vielleicht auch künstlich hervorgerufenen Erwerb der Reaktivität gegenüber denselben. Wir sprachen von einer physiologischen *Areaktivität*, die bei der Reifung des Organismus sich in eine physiologische *Reaktivität* umwandeln kann. Die Fähigkeit, normale Antikörper zu bilden, sowie die Fähigkeit, mit den Giften zu reagieren, wurde bei einer gegebenen konstitutionellen Anlage als abhängig von physiologischen Reifungsprozessen aufgefaßt. Anderseits zeigt die Anwesenheit der normalen Antikörper eine besondere *Antikörperbildungsbereitschaft* an. Es liegen nun gewisse Anhaltspunkte vor, daß die Reifungsprozesse für verschiedene normale Antikörper zeitlich verschieden verlaufen, daß sie einen verschiedenen Entstehungsrhythmus haben. Da die Anwesenheit der normalen Antikörper ein Ausdruck dafür zu sein scheint, daß der Organismus eine besondere Fähigkeit besitzt, ausgiebig die betreffenden Immunantikörper zu produzieren, so ist es wahrscheinlich, daß die Reaktionsfähigkeit der Kinder in bezug auf verschiedene Erreger in verschiedenen Altersperioden verschieden ist. Jedenfalls dürfen wir in der Immunisierbarkeit der Kinder einerseits, in den Affinitäten zu Giften anderseits Momente erblicken, die für die Immunitätslage des Organismus maßgebend sind, wie namentlich *Brokman* an dem Beispiel des Scharlachs zeigte. Wir haben in folgenden Arbeiten versucht, diese Beziehungen synthetisch darzustellen: *H.* und *L. Hirszfeld*, La base constitutionelle des réactions cutanées [Ann. Méd. **29**, Nr 5 (1931)], und Über Immunität junger Organismen [Warszaw. Czas. lek. **1931**, Nr 23—25 (polnisch)], außerdem *L. Hirszfeld*, Konstitutionsserologie (Berlin: Julius Springer 1928), und Prolegomena zur Immunitätslehre (Klin. Wschr. **1931**, Nr 47).

Warschau, Chocimska 24.

Allergie bei Mumps.

[Zur Abhandlung: Über „zweites Kranksein“ bei Mumps von R. Lederer, Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 53, S. 699—702 (1932)].

Von

Prof. Dr. **E. Mayerhofer,**

Vorstand der kgl. Universitäts-Kinderklinik in Zagreb.

(*Eingegangen am 22. November 1932.*)

Ich habe in meiner Arbeit *Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929* [Erg. inn. Med. **36**, 255 (1929)] ganz *unzweideutig* und als *erster* auf einen allergischen Symptomenkomplex bei gewissen Nachkrankheiten des Mumpses aufmerksam gemacht. Ich teilte u. a. mit, daß es beim Mumps ganz ähnlich wie bei Scharlach nach einem „ganz symptomlosen Zeitraum“ zu einem allergischen Wiederaufflackern der Krankheit kommen kann, wobei nebst hohem Fieber auch Lokalisationen in der zweiten Ohrspeicheldrüse, in der Pankreasdrüse, in den Hoden, Eierstöcken, Brustdrüsen usw. sich einstellen können. — Ich habe dieses *bis dahin noch nicht als allergisch erkannte Bild der Mumpsnachkrankheiten* nach eigenen klinischen Beobachtungen sowie auf Grund kritischer Literaturdurchsicht *als allergischen Symptomenkomplex beschrieben.* Bis zu meiner pathogenetischen Deutung gingen ähnliche Fälle unter der Bezeichnung von „Rezidiven“ oder „Komplikationen“. Meine klinische Auffassung des allergischen Charakters solcher Symptome, die in einem bestimmten Zeitabschnitte nach der Ersterkrankung an Mumps auftreten, hat sich auch bereits in der Literatur der *internen* Medizin eingeführt. So schreibt *W. Keller* in seinem Beitrage *Mumps* im 7. Bande der Neuen Deutschen Klinik von *Klemperer* (1931) S. 568 folgenden Satz: „*Mayerhofer* faßt das 14 Tage (selten!) nach Erkrankung der einen Seite auftretende plötzliche „Rezidiv“ der anderen Ohrspeicheldrüse sowie die in etwa gleichem Abstande folgende Pankreatitis, Orchitis usw. analog der Scharlachnephritis als allergische Erkrankungen im Sinne *v. Pirquets* auf.“ Vgl. ferner *Mayerhofers „zweizeitige Mumpserkrankungen“* (1930).

Die von *R. Lederer* beobachteten und eben jetzt beschriebenen interessanten Fälle von Mumps, „bei denen gesetzmäßig in bestimmtem

Zeitraum nach Auftreten der Primärerkrankung Fieber ohne jeden Organbefund auftritt", dürften höchstwahrscheinlich ebenfalls in den allergischen Symptomenkomplex hineingehören; ich halte sie für einen weiteren klinischen Beweis für die Berechtigung meiner obgenannten Ansicht. Wir haben auch bei vielen anderen Infektionskrankheiten allergische Nachfieber *mit* und *ohne* Organlokalisationen.

Ich erlaube mir bloß, mit diesen Zeilen auch die *pädiatrischen* Fachgenossen darauf aufmerksam zu machen, daß der Begriff der allergischen Reaktionsbereitschaft bzw. der allergischen Erkrankungen nach Mumps primär von mir vor 3 Jahren aufgestellt worden ist. Demnach befinden sich auch die betreffenden Textstellen der Arbeit *Lederers* nicht in Übereinstimmung mit der Literatur. Insbesondere ist *Lederers* Behauptung (S. 701): „Bisher hat man sich damit begnügt, die Rückfälle und Komplikationen des Mumps und ihr zeitliches Verhalten zur ursprünglichen Erkrankung zu registrieren" mit Rücksicht auf meine in den Ergebnissen publizierte Allergiearbeit unrichtig.

Zagreb, Jurjevska ulica 25.

(Aus der Akademischen Kinderklinik, Düsseldorf.
Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein*.)

Tetanigene Substanzen in Thymus und Harn.

Entgegnung zu den Bemerkungen von A. Nitschke in Bd. 53, H. 6, der Zeitschrift für Kinderheilkunde.

Von

H. M. Schumacher.

(*Eingegangen am 29. November 1932.*)

Da mir die Bemerkungen des Herrn *Nitschke* zu meiner Arbeit (Z. Kinderheilk. 53, H. 4) nicht — wie üblich — vor deren Erscheinen in dieser Zeitschrift zugänglich wurden, kann ich erst jetzt dazu Stellung nehmen.

Zunächst stelle ich fest, daß bei der ursprünglichen Zubereitung der Extrakte Thymusnucleinsäure in diesen enthalten sein muß. Zwar wird bei der Darstellung der Thymusnucleinsäure nach *Neumann* mit Na-Acetat und Alkohol gefällt, doch ist diese Reaktion keineswegs quantitativ. Aus der Mutterlauge läßt sich nach Einengen und nochmaligem Alkoholzusatz wieder Nucleinsäure ausfällen. Diese zweite Fällung geht natürlich in den nach *Nitschke* hergestellten Extrakt über, was uns auch die positive Orcinreaktion anzeigt.

Weiter stelle ich fest, daß es mir bisher noch nicht gelungen ist, mit dem mir zur Verfügung gestellten Reinigungsverfahren Extrakte herzustellen, die absolut negative Orcinreaktion zeigten, also nucleinsäurefrei waren. *Um Mißverständnissen vorzubeugen, wiederhole ich, daß ich damit nicht behaupte und behauptet habe, daß die Wirkung der Extrakte auf ihrem Gehalt an Nucleinsäure beruht.* Bei einem Gehalt von 0,01—0,3 g organischer Substanz in einer wirksamen Extraktmenge kommen die Nucleinsäuren als Ursache der Extraktwirkung nicht in Frage.

Der Ansicht von *Nitschke*, daß die tetanigene Wirkung der Nucleinsäure keine Eigenschaft des Gesamtmoleküls sein soll, ist wenig Wahr-

scheinlichkeit beizumessen. Die Nucleinsäure bildet in vitro schwerlösliche, nichtdissoziierende Calciumsalze. Es liegt jedenfalls näher, anzunehmen, daß sie infolge dieser Eigenschaft auch im Organismus, sobald sie mit Ca-Ionen in Reaktion treten kann, schwerlösliche Salze bildet.

Das bisher Erörterte ist jedoch unwesentlich gegenüber der von mir gegemachten Feststellung, *daß der Kaninchenversuch in der bisher vorliegenden Form unzureichend ist für den Beweis der hormonalen Bedeutung* der nach *Nitschke* hergestellten Extrakte. *Nitschke* geht auf diesen meinen Haupteinwand bemerkenswerterweise gar nicht ein! Ich muß deshalb Herrn *Nitschke* fragen, was er eigentlich unter einem Hormon versteht? Doch sicher nicht einen Körper, von dem man nicht beweisen kann, daß er kein Hormon ist und der mit vielen anderen die Eigenschaften gemeinsam hat, beim Kaninchen gewisse Symptome einer beim Menschen vorkommenden Erkrankung auszulösen! Daß *Nitschke* aus dem Urin spasmophiliekranker Kinder einen beim Kaninchen gleichwirksamen Extrakt herstellen konnte wie aus Thymus, Milz und Lymphknoten, beweist nicht die innersekretorische Einheitlichkeit dieser Organe und noch viel weniger ihre kausale Bedeutung für die Entstehung der Spasmophilie. Letztere Annahme wurde auch schon experimentell unwahrscheinlich gemacht dadurch, daß *W. Hertz* zeigen konnte, daß auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen — die bestimmt nichts mit der Spasmophilie zu tun haben — aus dem Harn der Kranken beim Kaninchen gleichwirksame Extrakte gewonnen werden konnten. Diese Befunde konnten in unserer Klinik durch *Selzer* in vollem Umfange bestätigt werden. Außerdem ist noch nicht einmal erwiesen, daß die von *Nitschke* im Harn gefundenen mit den aus den Geweben extrahierten Substanzen identisch sind.

Bei kritischer Betrachtung beweisen die Versuche von *Nitschke* bisher nicht mehr, als daß es gelingt, durch geeignete Extraktionsverfahren aus Thymus, Milz und Lymphdrüsen und aus dem Harn mancher Kranker Stoffe zu gewinnen, die beim Kaninchen gewisse auffällige Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Über ihre chemische Natur und biologische Bedeutung ist so gut wie nichts bekannt. Vor allem weiß man nicht, ob diese Substanzen im lebenden Organismus als solche überhaupt vorkommen oder ob es sich nur um „Extraktgifte" handelt, die bei der Extraktion erst entstehen.

Für den Beweis, daß ein Stoff ein Hormon ist, müssen wir meines Erachtens verlangen:

1. Ausfallserscheinungen nach Entfernung des produzierenden Drüsengewebes.

2. Beseitigung dieser Ausfallserscheinungen durch den vermutlichen Stoff oder Implantation von Drüsengewebe.

3. Zirkulieren dieser Substanz im lebenden Organismus.
4. Wirkung in kleinster Dosis.

Einen Beweis dieser Art hat *Nitschke* bisher nicht erbracht, und er ist deshalb meines Erachtens nicht berechtigt, von neuen Hormonen zu sprechen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß der Kaninchentest von *Nitschke* allein ungenügend ist als Beweis für die Hormonnatur seiner tetanigenen Substanz. Natürlich bleibt es Herrn *Nitschke* unbenommen, seine tetanigenen Substanzen nach Kaninchencinheiten zu standardisieren.

Düsseldorf, Akademische Kinderklinik.

(Aus der Säuglings- und Kinderklinik Eisenach. — Chefarzt: Dr. *Siegf. Wolff.*)

Zur Pathologie und Klinik angeborener Verschlüsse und Verengerungen des Darmes.

Von

Dr. **Erich Wiesen** (Eisenach).

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 27. Oktober 1932.*)

Ausgetragener männlicher Säugling, 2. Kind gesunder Eltern, wird am 20. VI. 1932 noch vor Ablauf von 48 Stunden nach der Geburt vom Kollegen *Simon*, Breitungen a. d. Werra, der Klinik wegen Erbrechens und Stuhlverhaltung überwiesen.

Die *Untersuchung* ergibt: Ausgetragenes Kind. Der Leib ist meteoristisch aufgetrieben. Im rechten Oberbauch fühlt man einen weichen, schlecht abgrenzbaren Tumor, welcher beim Betasten das Symptom eines kontinuierlichen ganz feinen Knisterns bietet. Während der Untersuchung Erbrechen von galligem Mageninhalt. Im linken Oberbauch Darmsteifungen. Die digitale Untersuchung vom After aus ergibt Passierbarkeit des kleinen Fingers, welcher mit seiner Kuppe an eine etwas pralle Vorwölbung stößt. Auffallend ist die reichliche Entleerung eines zähen hellen Schleimes aus dem After. Es kann sich somit nur um ein Hindernis im Verlauf des Darmes von der Vaterschen Papille (galliges Erbrechen) abwärts und noch oberhalb des Rectums (reichliche Schleimentleerung) handeln. Sofortige Laparotomie.

Operation (Dr. *Wiesen*): Rechtsseitiger Pararectalschnitt. Nach Eröffnung der Bauchhöhle ergießt sich reichlich grünlichgelbe Flüssigkeit, nach deren Abfluß sogleich eine blind endende Dünndarmschlinge in die Wundöffnung tritt. Der Dünndarm ist bis zum Umfang einer Banane aufgebläht und blaurot verfärbt mit spiegelnder Serosa. Neben dieser geblähten Dünndarmschlinge liegt eine ebenfalls blind endende, kaum bleistiftdicke Dünndarmschlinge. Diese beiden blinden Darmenden ragen sozusagen von demselben freien Mesenteriumrand aus gegeneinander (siehe Abbildung). Im Verlauf der kollabierten Dünndarmschlinge gelangt man zu der 1 cm langen Appendix, wodurch eine weitere topographische Klärung erreicht wird. Einnähen des erweiterten Dünndarmblindsacks zur Enterostomie, welche sofort angeschlossen wird. Es entleert sich dabei reichlich dünner meconiumfarbiger Stuhl und Gase. Operationsdauer 20 Minuten.

Anschließend Kochsalzinfusion von 100 ccm, Cardiazol, Lobelin. In der darauffolgenden Nacht Erbrechen. 21. VI. Temperaturen von 40—41°. Nahrung wird nicht behalten. Nochmals Kochsalz subcutan wie gestern. Exitus 24 Stunden post operationem.

Die *Autopsie* ergibt: Allgemein dichte Kotfistel, keine Zeichen einer frischen Peritonitis, auch keine einer fetal überstandenen. Das Coecum steht oben in der Leber-Nierennische, sehr beweglich. Auch im weiteren Verlauf des Dickdarms, welcher nach der Pankreasgegend zu fixiert erscheint (sog. Flexura coli media) und von da ohne eigentliche Flexur direkt zum Sigmoid verläuft, hat man wegen des langen Mesocolons, welches fast als Mesenterium erscheint, zuerst Mühe, den Dickdarm vom Dünndarm zu unterscheiden (Mesenterium commune). Dabei bietet dieser pankreaswärts ziehende Colonabschnitt sozusagen einen Bogen, durch welchen die duodenalnächst gelegene Dünndarmschlinge hindurchtreten muß (nicht genügende Überwanderung des Coecums nach rechts).

Der aufgeschnittene Darm oberhalb der Operationswunde bis zum Zwölffingerdarm zeigt über der Operationsöffnung mundwärts 20 cm langes noch bläu-

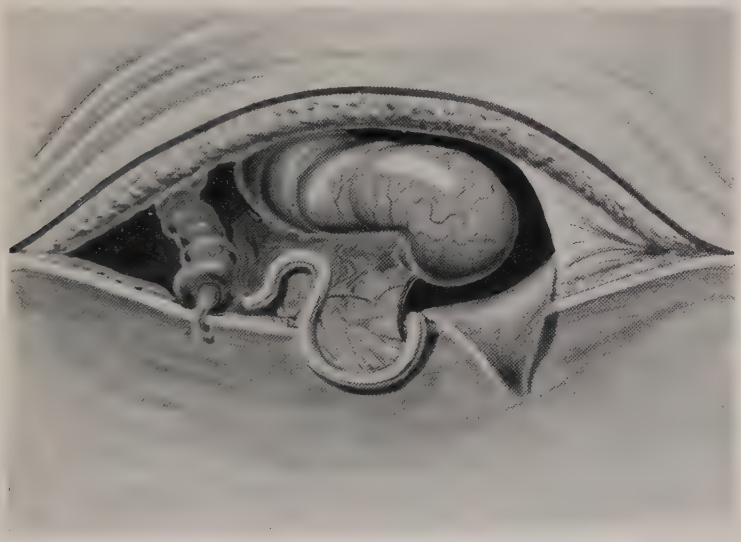


Abb. 1.

lich verfärbtes Ileum mit einem Lumen von 6 cm Umfang. Dagegen beträgt weitere 20 cm oberhalb der Darmumfang nur 2,5 cm. Etwa 50 cm mundwärts von der eingenähten Dünndarmöffnung erscheint am aufgeschnittenen Darm eine Verengerung von 1 cm Breite und 8 cm Länge ohne eigentlichen Mesenteriumansatz. Die Darmwand ist hier membranartig dünn und ohne Schleimhaut. Oberhalb dieses stenotischen Abschnittes eine leichte Erweiterung und Wandverdickung. Es folgen nochmals derartige Stenosen, und zwar eine solche im Abstand von 15 cm und im weiteren Abstand von 10 cm magenwärts. Der restliche Darm bis zum Magen hin scheint normal, der Darmumfang beträgt hier 2,5 cm. Länge dieses zuführenden Dünndarmschenkels bis zum Magenpförtner 190 cm.

Der abführende Schenkel ist im ganzen 50 cm lang. Das restliche Ileum bis zur Bauhinischen Klappe beträgt davon allein 20 cm, so daß der Dickdarm im Vergleich zur Dünndarmlänge bereits reichlich hypotrophisch ist. In dem 20 cm langen Ileumteil, mit dem der abführende Schenkel beginnt, finden sich nur an 3 Stellen Inseln normal erscheinender Schleimhaut in etwa Daumennagelgröße. Die übrige Darmwand ist ganz membranartig und dünn (siehe Abbildung). Der

verbleibende etwa 30 cm lange Dickdarmabschnitt ist, wie sich bei der Herausnahme des Darmes zeigt, in seiner Mitte durch einen feinen kurzen glänzenden Strang zum Pankreaskopf heraufgezogen (Flexura coli media). Bauhinische Klappe und Appendix o. B. Dickdarmschleimhaut o. B. Darmumfang beträgt überall 1,5 cm, jedoch findet sich eine abermalige Verengerung von der oben beim Dünndarm beschriebenen Art 25 cm von der Bauhinischen Klappe entfernt, etwa dem Sigmoid entsprechend (angeborene Dickdarmstenosen sind selten).

Die angeborenen Verschlüsse und Verengerungen des Darmes sind selten vorkommende Mißbildungen. Man zählt etwa 1 : 30000. Im Rahmen dieser kleinen Zahl bietet der uns überwiesene Fall bezüglich der Klinik Bemerkenswertes, wie er auch besonders wegen der Mannigfaltigkeit der Darmmißbildungen interessante anatomische Befunde zeigt. Ich folgte daher gerne der Anregung des Herrn Kollegen *Wolff*, meine chirurgische Behandlung und weitere Beobachtung dieses seltenen Falles zu veröffentlichen, der ausnahmsweise rechtzeitig diagnostiziert wurde.

Nach *Lanz* bieten diese angeborenen Atresien selten den Anlaß zu einem operativen Eingreifen, weil die Diagnose meist erst auf dem Sektionstisch gestellt wird. Es gebührt deshalb dem einweisenden Kollegen besonderer Dank dafür, daß er einen derartigen Fall noch vor Ablauf von 48 Stunden der Operation zugängig gemacht hat. Diese Kinder sterben nämlich bereits am 3. oder 4. Lebenstag, und dürfte somit der vorliegende Fall keineswegs in Parallele gesetzt werden mit den von *Drachter* im Handbuch für Kinderheilkunde (*Pfaundler* und *Schloßmann*) zitierten zwei 8 und 11 Tage alten operierten Knaben. Mit *Drachter* ist frühzeitige Indikationsstellung und Operation innerhalb von 48 Stunden für Fälle unserer Art weiterhin zu fordern.

Zur Symptomatologie muß ich hinweisen auf die reichliche Schleimentwicklung in den unteren Dickdarmpartien, welche bekanntlich kurz vor der Geburt im Enddarm einsetzt. Besteht, wie bei unserem Säugling, reichlicher Austritt dieses Schleimes ohne Meconiumbeimengung, so muß dies als Zeichen dafür gelten, daß einerseits noch genügend sezernierende Dickdarmschleimhaut vom After aufwärts vorhanden ist, daß aber andererseits in den absteigenden Dickdarmabschnitten eine den Meconiumzutritt sperrende Unwegsamkeit besteht. Es verlohnt sich schon deshalb, auf diesen meconiumfreien Schleim hinzuweisen, weil immer mehr in diesen Fällen die sofortige Darm-zu-Darmvereinigung gefordert wird, welche natürlich bei einem vorher festgestellten Hindernis in den absteigenden Dickdarmpartien kontraindiziert ist. Besonders deshalb wird man es begrüßen müssen, schon ante operationem über die Verhältnisse in den abführenden Dickdarmabschnitten orientiert zu sein, weil eine Exploration des Bauchinhaltes während der Operation große Gefahren in sich schließt und deshalb tunlichst unterlassen werden soll. Ergibt sich doch beim Anlegen der in diesen Situationen einzig

indizierten Enterostomie die unbedingte Notwendigkeit, den zuführenden Schenkel genauer zu untersuchen, denn es zeigte sich in unserem Falle, daß das weitere Bestehen des Ileuszustandes auf die oberhalb der geblähten und eingenähten Darmschlinge bestehenden multiplen Stenosen zurückzuführen war, welche allerdings zu weit an das Duodenum hinreichten, um eine Nutzbarmachung ausreichender Darmpartien überhaupt zu ermöglichen. Man sollte sich aus diesem Grunde vor Anlegen der Enterostomie, um nicht eine vielleicht ganz benachbarte singuläre Stenose zu übersehen, doch eingehend über die Beschaffenheit wenigstens des zuführenden Dünndarmschenkels vergewissern, die ja allein den Erfolg garantieren kann.

Wohl ist bekannt, daß derartige Mißbildungen oft vergesellschaftet sind. Die Mannigfaltigkeit der in unserem Fall bestehenden Atresie, Stenosen, Hypoplasie und angeborenen Lageveränderungen ist jedoch eine derartige, daß sie zu einer ätiologischen Betrachtung zwingt. Wir finden neben der einen Atresie an typischer Stelle oberhalb der Bauhinischen Klappe metamer angeordnete Stenosen des Dünndarms und sogar eine sonst seltene des Dickdarms. Daneben weitgehende Schleimhautdefekte bis zur Bildung nur rudimentärer Inseln. Bei fehlender bzw. nicht genügender Überwanderung des Coecums nach rechts besteht Hypotrophie des ganzen Dickdarms, Ausbildung eines Coecum mobile, Andeutung eines Mesenterium commune, Verlötung des kurzen Querdarmes mit dem Pankreas, die sog. Flexura coli media, die als älteste Verlötungsstelle des Dickdarmes gilt. Von ätiologischen Momenten für angeborene Atresien und Stenosen, wie Resten fetaler Peritonitis oder Sequestern nach fetal stattgehabter Invagination, kann hier nicht die Rede sein. Auffallend sind die metamer angeordneten Stenosen ohne Schleimhaut, welche evtl. zu kompletten Verschlüssen führen könnten, doch auch diese Schleimhaut- bzw. Epitheldefekte sollen ja nach *Aschoff* auf recht frühzeitige, ungleichmäßige Wachstumsgeschwindigkeiten ento- und mesodermaler Bestandteile zurückzuführen sein.

Schon frühzeitig ist auch die Hemmungsmißbildung, welche sich in den oben beschriebenen Lagenveränderungen usw. ausdrückt, anzunehmen (die Überwandung des Coecums findet z. B. bereits im dritten Monat ihr Ende), so daß wohl andere, tiefergreifende Störungen, vielleicht sogar am Keimplasma ansetzende, hier ätiologisch ausschlaggebend gewesen sind, welche sich einer grob mechanischen Beurteilung absolut entziehen.

Eisenach, Säuglings- und Kinderklinik.

(Aus dem Kinderkrankenhaus Rothenburgsort-Hamburg. — Oberarzt: Dr. *Stamm*.)

Hypertonie und Encephalitis.

Von

Dr. **Oscar Herz.**

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 1. November 1932.*)

Die letzten Veröffentlichungen von *Doxiades* bezüglich der *Hypertonie* im Kindesalter zeigen, wie wichtig die Bedeutung dieses Krankheitsbildes ist und wie sehr wir bisher bezüglich der Ätiologie noch im unklaren sind, so daß immerhin jeder Beitrag zu diesem unter Umständen lebensbedrohlichen Krankheitsbild von Wichtigkeit ist. Ehe wir auf unsere eigene Auffassung eingehen, soll in Kürze ein über 5 Jahre beobachteter Fall mitgeteilt werden.

Ernst Th., geb. 20. V. 1924, stammt aus einer sehr kinderreichen Familie, die Geschwister sind uns alle bekannt, und bei ihnen sowie auch bei den Eltern liegen keine für unsere Frage bedeutsamen Krankheiten vor.

Patient war bereits 1925 in unserem Krankenhaus wegen Gastroenteritis, Rachitis und Varicellen. Damals wurde ein weder neurologisch noch hämatologisch von der Norm abweichender Befund erhoben.

Am 31. I. 1927 wurde Ernst Th. wieder bei uns aufgenommen, da er seit 2 Tagen über *Schmerzen in den Fingern und Füßen* klagt, dabei benimmt sich das Kind so, als ob es seine Finger abreißen wollte. Die objektive Untersuchung ergibt bei 4 Wochen anhaltendem *Fieber* und einer *Leukocytose* von 13—20000 ohne Linksverschiebung zunächst keine Klärung dieser anamnestischen Angaben. Auch während des nun folgenden Krankenhausaufenthaltes zeigt das Kind oft unter Schmerzäußerungen nach den Händen und Füßen. Der Gang des Kindes ist *spastisch trippelnd*. Und nun wird am 9. II. erstmalig ein *Blutdruck* von 150 mm Hg auskultatorisch festgestellt. Während des 8wöchigen Krankenhausaufenthaltes bewegen sich die Blutdruckwerte maximal ständig zwischen 150—160, an einem Tag wurde sogar 180 mm Hg gemessen. Der diastolische Blutdruckwert lag bei 140. Häufig wurde *Erbrechen* beobachtet. *Tremor* der Arme und *vermehrtes Schlafbedürfnis*. Außer fehlenden Abdominalreflexen kein pathologischer Befund des Nervensystems. Am 24. II. wurden rechtsseitige klonische *Krämpfe* beobachtet. Die *Lumbalpunktion*, die 2mal ausgeführt wurde, ergab beide Male Blut. *Rest-N* im Blut 17,3 mg. *Urin* stets normal. Temperatur vom 1. II. bis

2. III. febril. Das Körpergewicht schwankte zwischen 11—12 kg. Der von uns konsultierte Neurologe Prof. *Embden* faßte das Krankheitsbild als eine *Grippe-Encephalitis* auf.

16 Tage nach der Entlassung wird das Kind am 20. IV. 1927 erneut aufgenommen wegen derselben Beschwerden, gleichzeitig gab aber die Mutter an, daß das Kind *nicht recht gehen könne*, sondern dazu einige Zeit brauche, bis es richtig in Gang komme. Dieses Mal zeigte das Kind typisches *Pillendrehen* und in allem eine gewisse *Unbeholfenheit*[1]. Die *Blutdruckwerte* waren am 2. V. = 120, am 8. V. = 115, und am 24. V. = 103 mm Hg. Während des jetzt 8wöchigen Krankenhausaufenhaltes wurden weder Krämpfe noch Erbrechen beobachtet, auch der „*Mangel an Antrieb*" hat sich im Verlaufe dieser Zeit behoben.

Nun war das Kind im Jahre 1929 nochmals wegen Impetigo im Krankenhaus, doch wurde leider dieses Mal keine Blutdruckmessung vorgenommen.

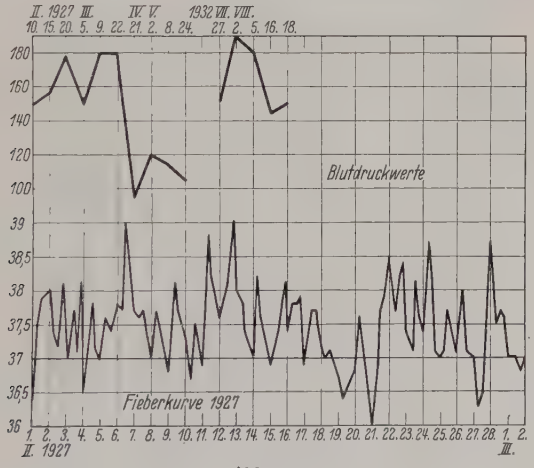


Abb. 1.

Am 18. VII. 1932 wurde uns das Kind nun erneut überwiesen, da wieder *Schmerzen in den Zehen und Fingerspitzen* auftraten und das Kind *fast nur noch auf den Zehenspitzen gehe*. Patient befand sich jetzt im Alter von 8 Jahren, wodurch die Untersuchung erheblich erleichtert wurde. Es traten wiederholt *Krämpfe* auf und von äußeren Umständen völlig unabhängiges *Erbrechen*. Neurologisch war auch jetzt der noch *trippelnde unsichere Gang* auffallend. Die *Nierenfunktionsprüfung* zeigte normale Verhältnisse, der *Augenhintergrund* deutliche *Papillitis* mit glasigem Ödem, die auch von augenärztlicher Seite (Prof. *Kümmell*) bestätigt wurde.

Die *Lumbalpunktion* zeitigte wasserklaren Liquor ohne Zellen und negative Eiweißreaktionen. Zucker 0,07%. Kulturell steril. WaR. —, auch im Blut. Am 2. VIII. wurde der höchste *Blutdruckwert* mit 190/150 mm Hg registriert. Körperlänge 133 cm (+ 13 cm), Körpergewicht 20 kg (— 9 kg!).

Nun konnte auch eine *Polyglobulie* festgestellt werden von 20,0 Oxy-Hbg., 6200000 Erythrocyten, 6000 Leukocyten. Stab. 1, Segment. 65, Lymphoc. 29, Monoc. 1, Eosinophile 4. Durch Behandlung mit *Atropin* in großen Dosen bis

[1] Kein Maskengesicht, aber nur geringes Mienenspiel.

zu 45 Tropfen einer Lösung von 0,01/10 trat eine Erniedrigung der Blutdruckhöhe auf 150/130 mm Hg auf. Fahraeus 20 mm.

Die *Röntgendurchleuchtung* ergab eine *aortale Konfiguration* eines leicht nach links verbreiterten, an der Spitze abgerundeten Herzens. Cooper-Scherenform der Aorta, große frequente *Hochdruckbewegung*. Röntgenbild siehe Abbildung. Klinisch war am Herzen nur der 2. Aortenton akzentuiert und der Puls beschleunigt (100) bei normaler Temperatur.

Außer der verlangsamten Leistungsfähigkeit bezüglich körperlicher Betätigung wurde eine Abweichung von der Norm nicht beobachtet. Auch eine Rücksprache mit der Lehrerin des Kindes deckte kein anormales Verhalten auf. Vor dem

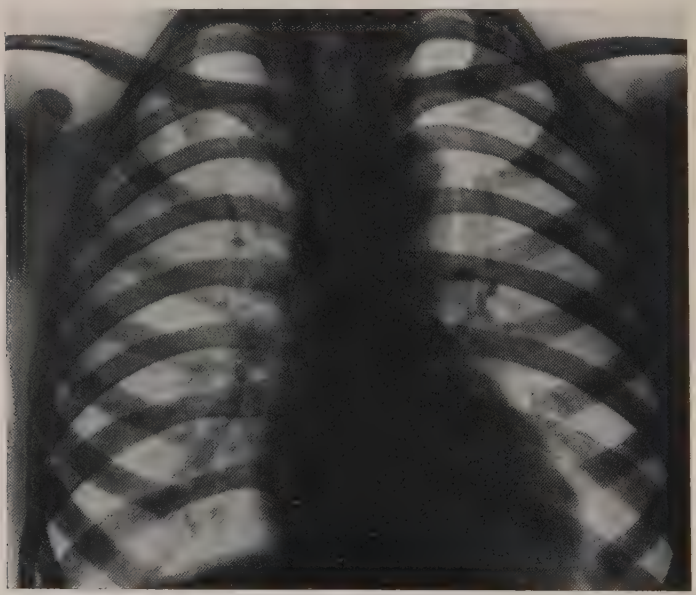


Abb. 2.

Einschlafen zeigte das Kind auch schon früher wiegende Bewegungen des ganzen Körpers. Der *Gang* war unverändert leicht *spastisch*, die *Patellarreflexe* gesteigert und die *rechte Lidspalte etwas enger* als die linke.

Betrachten wir zusammenfassend das Krankheitsbild, so steht im Vordergrund eine ohne Frage cerebral bedingte Hypertonie mit Polyglobulie. Da bis heute diese Ätiologie noch nicht beschrieben wurde, so möchten wir darauf hinweisen, daß in der Arbeit von *Meyer* (Z. Kinderheilk. 47, 5) ein 11jähriger Junge mit Adipositas sowie ein 10jähriger Junge mit Dystrophia adiposo genitalis und erhöhten Blutdruckwerten von 125/80 bzw. 150/90 erwähnt wird, ob hier eine Encephalitis voranging, wird nicht erwähnt, diese Zusammenhänge sind aber bekannt.

In der Monographie von *Eckstein* über Encephalitis im Kindesalter wird ein 11jähriger Junge mit auffallend hohem Blutdruck von 240 mm Wasser erwähnt, der im Verlauf der Erkrankung wieder zur Norm zurückkehrt. Eine weitgehende Ähnlichkeit mit unserem Patienten zeigt der von *Faerber* beschriebene Fall (Mschr. Kinderheilk. **42**). Hier handelt es sich um einen 12jährigen Jungen, der neben der chronischen Blutdrucksteigerung Stauungspapille bzw. Retinitis albuminurica sowie Erbrechen und Kopfschmerzen zeigte. Die bestehende Albuminurie war orthostatischer Natur.

1929 wird von *Holzmann* (Mschr. Kinderheilk. **45**) über essentielle Hypertension bei einem $4^1/_2$jährigen Knaben berichtet, der fast identisch mit unserem Fall erscheint. Auch hier wurde über Schmerzen in den Füßen geklagt und während der Beobachtung tonisch klonische Krämpfe bemerkt. Die Lumbalpunktion und WaR. im Blut waren wie bei uns völlig ergebnislos. Im Verlaufe einer interkurrent aufgetretenen Pneumonie sank der Blutdruck erheblich ab, um danach wieder pathologische Höhe zu erreichen und nach 5 Monaten wieder zur Norm abzusinken. *Holzmann* schreibt wörtlich: „Das Kind bot während der klinischen Beobachtung öfter einen cerebralen Eindruck, der auch vom zugezogenen Neurologen bestätigt wurde."

Als familiäre Konstitutionsanomalie habe ich selbst eine Polycythämie mit Hypertonie auch bei Kindern beschrieben (Z. Kinderheilk. **40**).

Keiner der Autoren streift aber die Frage der Bedeutung einer Encephalitis. Wenn wir uns bezüglich eines Zusammenhanges zwischen Encephalitis und Hypertonie in der pädiatrischen Literatur umsehen, so darf darauf hingewiesen werden, daß in letzter Zeit auch bei der Feerschen Krankheit der Encephalitis eine Bedeutung im ätiologischen Sinne beigelegt wird und bei dieser Krankheit ebenfalls starke Hypertonie und Polyglobulie als Begleiterscheinung zugehören. Gegen die Annahme einer echten Encephalitis bei der Feerschen Krankheit wendet sich in letzter Zeit besonders *Rietschel* (Dtsch. med. Wschr. **1932**, Nr 19) und kommt vielmehr dazu, einen „pathologischen Umschlag eines physiologischen Entwicklungsvorgangs im Bereich des innersekretorischen Apparates im infantilen Alter" anzunehmen.

Kühl, ein Schüler von *Rietschel*, hatte das Nebennierensystem in den Mittelpunkt der Fragestellung gerückt, und von hier aus dürften sich vielleicht Zusammenhänge herausstellen, da ja bekanntermaßen bei Anencephalie in etwa der Hälfte der Fälle die Nebennierenentwicklung gestört ist, also eine gegenseitige funktionelle Beeinflussung immerhin denkbar wäre.

Beachtenswert erscheint mir auch die *Bevorzugung des männlichen Geschlechts* bei der Hypertonie, die auch aus der Beobachtung von

Doxiades hervorgeht, bei dem unter 9 Kindern 7 Knaben sich befinden.

Wir glauben, daß in der Hypertoniefrage der Encephalitis eine ursächliche Bedeutung zukommt, und hoffen durch unseren Beitrag und die Erwähnung der Ähnlichkeit mancher in der Literatur niedergelegten Fälle, das Augenmerk anderer Autoren auf diese Zusammenhänge zu lenken.

Zusammenfassung. Es wird ein über 5 Jahre beobachteter Fall von Hypertonie im Kindesalter auf encephalitischer Grundlage besprochen.

Literaturverzeichnis.

Siehe bei *Doxiades*, Z. Kinderheilk. **33**, 4 (1932).

Rothenburgsort Hamburg, Kinderkrankenhaus.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Rostock.)

Zur Frage der direkten und indirekten natürlichen Ernährung.

Von
Professor **H. Brüning** (Rostock).

(*Eingegangen am 28. November 1932.*)

Auf Grund klinischer Beobachtungen von *Hess* und *Fischl* steht fest, daß menschliche Säuglinge besser gedeihen bei direktem Anlegen an die mütterliche Brust, als wenn ihnen die abgedrückte Muttermilch mit der Flasche gegeben wird. *Hess* sah bei solchen flaschegefütterten Säuglingen nicht nur dürftigere Gewichtszunahmen, sondern konnte auch röntgenologisch größeres Flüssigkeitssegment und größere Luftblase im Magen konstatieren, so daß er geneigt ist, dem durch Luftschlucken und stärkeren Füllungsgrad alterierten Magenchemismus die Ursache dieses Verhaltens der Kinder zuzuschreiben. *Rudolf Fischl* bestätigte diese Beobachtungen und fand nicht nur verminderte Resistenz und Immunität gegenüber digestiven Schädlichkeiten, sondern hatte sogar 2 Todesfälle an akuter Toxikose bei Säuglingen, denen abgespritzte Frauenmilch verabreicht worden war, zu verzeichnen. Der Autor will die Ursache dieses Verhaltens auf den Wegfall der lebhaften Saugarbeit an der Brust und vielleicht auch auf eine Veränderung der abgespritzten Milch infolge physischer Beeinflussung der Mutter zurückführen.

Epstein und *Jelinek* versuchten dann an der *Fischl*schen Klinik den ursächlichen Bedingungen dieses immerhin auffälligen Verhaltens nachzugehen, indem sie die Darmflora direkt und indirekt mit Frauenmilch ernährter Säuglinge studierten. Sie gelangten bei diesen Untersuchungen zu dem Resultat, daß statt der beim Anlegen an der Brust vorhandenen physiologischen Bifidusflora die bei künstlicher Ernährung zu erwartende Coli-, Lactis-, Aerogenesgruppe den Darm besiedelt, so daß also, wenn nicht Änderungen der Wärme oder Umsetzungen durch die Verfütterung der Brustmilch mit der Flasche eintreten sollten, die *Art* ihrer Darreichung den Ausschlag geben müßte, indem bei dem in Rede stehenden Verfahren aus der natürlichen in gewissem Grade eine unnatürliche Ernährung gemacht wird.

Wenn sich auch in jüngster Zeit *Münchberg* und *Warkany* auf Grund eigener Beobachtungen in gleichem Sinne aussprechen, so schien es doch nicht unangebracht, tierexperimentell einen Beitrag zu dem hier besprochenen Problem zu liefern. So wurden dann an der hiesigen Klinik zwei 4- bzw. 3wöchige Tierfütterungsversuche mit neugeborenen Ziegen vorgenommen, von denen das eine Tier direkt am mütterlichen Euter trank, während dem Geschwister die frisch gemolkene Milch mit der Flasche gereicht wurde. Die Resultate dieser Untersuchungen stimmen nun durchaus überein mit den eingangs erwähnten Beobachtungen. So verhielten sich, um hier nur einige wenige Zahlen anzuführen, die *Feer*schen Zuwachsquotienten (wöchentliche Gewichtszunahme in Gramm pro Liter getrunkener Milch und Kilogramm Körpergewicht) bei den beiden Ziegenpaaren folgendermaßen (Tab. 1):

Tabelle 1. *Zuwachsquotienten nach Feer für die beiden Ziegenpaare, für die Einzelwochen und für die gesamte 4- bzw. 3wöchige Versuchsdauer.*

Woche	Ziege A Euter	Ziege B Flasche	Ziege C Euter	Ziege D Flasche
1	114	78	66	58
2	103	60	38	40
3	69	44	29	19
4	42	28	—	—
1—4	82	53	—	—
1—3	—	—	44	39

Aus dieser Tabelle, in welcher die Tiere A und C direkt am Euter tranken, während B und D die frisch gemolkene Muttermilch aus der Flasche erhielten, geht einwandfrei hervor, daß bei dem Tiere A in jeder Versuchswoche und damit auch für die ganze vierwöchige Versuchsperiode der Zuwachsquotient erheblich größer war, als bei seinem Geschwister B. Dasselbe gilt auch für das Geschwisterpaar C und D mit Ausnahme der 2. Versuchswoche, in welcher infolge einer akuten Darmstörung bei dem Tiere C der Zuwachsquotient mit 38 etwas hinter dem von 40 bei dem Bruder zurückbleibt.

Berechnet man ferner die *Feer*schen Zuwachsquotienten für die beiden Ziegenpaare zusammen für die Gesamtdauer der Versuche von $4 + 3 = 7$ Wochen, so ergibt sich für die direkt am Euter ihrer Mutter belassenen Tiere A und C ein Wert von 63 gegenüber nur 46 bei den beiden Tieren B und D, an welche die Muttermilch sofort nach dem Melken mit der Flasche verfüttert wurde.

So kann also durch die hier nur kurz angedeuteten Versuche als erwiesen gelten, daß auch für neugeborene Tiere (Ziegen) einzig und

allein das direkte Trinken am Euter des Muttertieres die zweckmäßige Nahrung abgibt, hinter welcher die frisch gemolkene rohe Muttermilch mit ihrem Anschlagswert weit zurückbleibt.

Die beiden Ziegenfütterungsversuche, deren Einzelheiten in der Doktorarbeit von *August Büring* nachgelesen werden müssen, stimmen also durchaus mit der bei menschlichen Säuglingen gemachten Erfahrung überein, welche dahin lautet, *daß nur die von der Natur vorgesehene Art der Nahrungsaufnahme, d. h. also das Trinken des Kindes an der Mutterbrust, ideale Resultate erwarten läßt.*

Rostock i. M., Universitäts-Kinderklinik.

Symptomatische Chorea minor nach Kohlenoxydgasvergiftung.

Von
Dr. **Bäumler** (Döbeln i./Sa.),
Kinderarzt.

(*Eingegangen am 5. Dezember 1932.*)

Symptomatische Chorea minor ist wenig bekannt und in der Literatur kaum erwähnt. Vereinzelt wurde eine luische Grundlage als Ätiologie festgestellt. Den größten Seltenheitswert beansprucht die rein toxische Chorea; *Globus* und *Ullrich* berichten über sie bei Diphtherie. Ihr Vorkommen bei CO-Vergiftung wurde erstmalig und einmalig, soweit mir bekannt, von *Merguet* beschrieben und durch den Sektionsbefund belegt. *Leschke* schreibt allerdings, daß Chorea bei CO-Vergiftung keineswegs so selten sei, wie bisher angenommen wird. *Ibrahim* konnte aus der pädiatrischen Literatur in seinem Referat über die extrapyramidalen Erkrankungen im Kindesalter im Jahre 1930 über keinen derartigen Fall berichten, lediglich einen von *Maresch* publizierten Fall erwähnen, der einen Fetus betraf, bei dem die Sektion durch Leuchtgasvergiftung der Mutter entstandene Erweichungsprozesse in beiden Hirnhälften, besonders in Linsenkern und Sehhügel aufdeckte. Es erscheint mir daher angebracht, über die symptomatische Chorea eines 11jährigen Mädchens zu berichten, da die Erkrankung auf rein toxischer Grundlage, und zwar auf dem Boden einer Leuchtgasvergiftung entstanden ist.

Zur Vorgeschichte sei erwähnt: Am 30. III. 1932 abends (genaue Zeit steht nicht fest) versuchte die Mutter, sich und ihr 11jähriges Töchterchen mit Leuchtgas zu töten. Sie drehte den Gashahn des Gaskochers in der Küche auf und legte sich dann mit dem Kinde in dem an die Küche angrenzenden Schlafzimmer zu Bett. Die Tür stand offen. Um 10 Uhr abends bereits fand ihr Ehemann beide auf, das Kind war bewußtlos. Um 12 Uhr erfolgte heftiges Erbrechen, bald danach kehrte das Bewußtsein wieder. Eine wesentliche ärztliche Behandlung fand nicht statt. Der Zustand war in den nächsten Tagen befriedigend. Am 6. Tage traten Herzschwäche und Atemnot ein. Das Kind erhielt mehrere Campherinjektionen und reichlich Sauerstoff. Gleichzeitig machten sich Seh- und Sprachstörungen und unwillkürliche Muskelzuckungen bemerkbar. Am 7. Tage (5. IV. 1932) fand das Kind Aufnahme im Stadtkrankenhaus Döbeln; hier sah ich als Konsiliarius erstmalig das Kind.

Es bot sich das typische Bild der Chorea minor. Das Kind konnte weder gehen noch stehen, war infolge unkoordinierter blitzartiger Zuckungen mit zahlreichen Mitbewegungen der verschiedensten Muskelgruppen in dauernder Be-

wegung, das Gesicht zeigte das lebhafteste Mienenspiel und wechselte in den verschiedensten Affektausdrücken. Unter ständigem Grimassieren brachte es nur undeutliche Worte hervor. Es war nicht fähig, selbst zu essen noch sich an- oder auszuziehen. Auch athetotische Bewegungen waren vorhanden, dagegen konnte ich den sog. Spasmus mobilis, wie wir ihn bei der typischen Athetose kennen, nicht nachweisen. Die Atmung entsprach dem von *Czerny* beschriebenen Typus. Die Patellarreflexe waren außerordentlich schwach, der Gordonsche Reflex fehlte. Ganz außerordentlich stark war die Hypotonie. Selbst bei der progressiven Muskeldystrophie habe ich nicht solch exzessive Grade gesehen. Auffallend war die Hyperästhesie. Der Schlaf nachts war schlecht, auch tagsüber schlief das Kind wenig, war aber immer in einer äußerst euphorischen Stimmung. Dazu kam, als nicht zur Chorea gehörig, völlige Erblindung bei erhaltenen Pupillarreflexen und bei normalem Augenhintergrund (Augenarzt Dr. *Handmann*). Der Urin enthielt weder Eiweiß noch Zucker, aber Urobilinogen. Sonst war körperlich kein krankhafter Befund zu erheben.

Am 7. IV. hatte das Kind bereits wieder Lichtempfindung, während die choreatischen Erscheinungen die gleichen waren. Am 8. IV. war das Mädel etwas ruhiger, auch die Hypotonie etwas geringer. Es war zeitlich und örtlich völlig orientiert und überhaupt geistig sehr rege. Am 9. IV. konnte es bereits vorgehaltene Finger richtig erkennen und sehen. In den nächsten Tagen hielt die Besserung an, am 13. IV. konnte es bereits stehen und eine kleine Strecke laufen. Die Patellarreflexe waren normal. In den nächsten Wochen trat eine gleichmäßige weitgehende Besserung aller Erscheinungen ein, so daß nach 6wöchigem Krankenhausaufenthalt das Kind entlassen werden konnte. Es bestanden nur noch vereinzelte choreatische Bewegungsstörungen, die den Schularzt, dem das Kind bald vorgestellt wurde und der die Vorgeschichte nicht kannte, die Äußerung tun ließen, es handle sich um einen Veitstanz.

$7^3/_4$ Monate nach Beginn der Krankheit habe ich das Kind nachuntersucht. Bis Ende August ist den Angehörigen eine Gedächtnisschwäche aufgefallen, während sie jetzt (Ende November) keine Abweichung von der Norm an dem Kinde haben feststellen können. Das Kind hat sich in dieser Zeit auffallend gut entwickelt, ist sehr rege, kommt in der Schule gut mit und zeigt als einzige Störung noch eine ganz leichte Hypotonie. Sonst ist absolut kein krankhafter Befund zu erheben. Auch die Augenuntersuchung, für die ich Herrn Augenarzt Dr. *Handmann* auch an dieser Stelle nochmals danke, ergab völlig normale Verhältnisse und Funktionen einschließlich des Farbensinnes. Indes besteht eine ausgesprochene Amnesie für die Erkrankung bis zur Zeit, da das Augenlicht wiederkehrte, also etwa für die ersten 10 Tage.

Wir haben also hier eine in der pädiatrischen Literatur noch nicht beschriebene symptomatische toxische Chorea nach CO-Vergiftung vor uns. Unerwähnt sollen hier die Fragen bleiben, die sich auf die genauere Lokalisation dieser extrapyramidalen Erkrankung im extrapyramidal-motorischen System beziehen. Da kein autoptischer Befund vorliegt, käme eine Erörterung hierüber nur auf eine Wiederholung der ausgezeichneten Arbeiten besonders *Lotmars* hinaus. Ebenso will ich nicht darauf eingehen, wie wir uns diese Schädigung vorzustellen haben, ob sie auf einer gefäßschädigenden Wirkung des CO und dadurch bedingter funktioneller Kreislaufstörung beruht, oder ob die *Volhard*sche Ansicht zu Recht besteht. Dieser Forscher nimmt an, daß CO dadurch

gewebsschädigend wirkt, indem es zu Sauerstoffmangel, d. h. zur Störung der Oxydation führt, und daß die „Reihenfolge und Schwere der Gewebsschädigung von der Empfindlichkeit der Zellen für Sauerstoffmangel" abhängt. Ebenso sollen die endokrinen Beziehungen der Chorea, wie sie von *Lenhart* angenommen werden, unerörtert bleiben.

Nur einige Punkte seien kurz gestreift. Nicht wundernehmen darf uns, daß die choreatischen Erscheinungen erst am 6. Tage auftraten. Zwar geht aus den Obduktionsbefunden der Literatur hervor, daß Erweichungsherde meist schon 1—2 Tage nach der Vergiftung vorhanden sind, aber ebenso ist bekannt, daß cerebrale Störungen erst nach Tagen, ja Wochen besten Wohlbefindens auftreten können. Am interessantesten ist zweifellos die nicht zum Bild der Chorea gehörige vorübergehende Erblindung. Sie ist den Augenärzten bei CO-Vergiftung bekannt und verläuft nach *Löhlein* unter dem Bild der Neuritis optica. Wie weit diese Ansicht Allgemeingeltung hat, vermag ich hier leider mangels einschlägiger Literatur nicht festzustellen. Es drängt sich ein Vergleich mit der eklamptischen Urämie auf, wo, wenn auch nicht ganz unbestritten, die Amaurose auf Hirndruckerscheinungen zurückgeführt wird. Nun entzieht CO dem Blute den Sauerstoff. Nach *Dixon* und *Halliburton* führt aber Sauerstoffmangel und Kohlensäureüberschuß im Blute zu einer starken Liquorabsonderung und somit zur Steigerung des Hirndrucks. Es wäre also durchaus möglich, daß es auf diesem Wege zu einer vorübergehenden Amaurose wie bei der eklamptischen Urämie kommt. Ich bin mir bewußt, daß diese Erklärung in unserem Fall nicht zutrifft, da Augenstörungen erst am 6. Tage aufgetreten sind. Für Frühfälle von vorübergehender Amaurose, wie sie bei CO-Vergiftungen beschrieben werden, liegt diese Erklärung meines Erachtens durchaus im Bereiche der Möglichkeit und soll dieserhalb zur Diskussion gestellt werden.

Zusammenfassung. Beschreibung einer kindlichen symptomatischen, toxischen Chorea, die am 6. Tage nach einer Leuchtgasvergiftung auftrat. Das Kind wurde völlig wiederhergestellt. Daneben bestand eine mehrtägige Amaurose.

Literaturverzeichnis.

Globus, Z. Neur. **85** (1923). — *Ibrahim*, Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **1930**. — *Lenart*, Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **1931**. — *Leschke*, Münch. med. Wschr. **1932**, H. 9—11. — *Löhlein*, Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. 1921. — *Lotmar*, Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **1930** — Stammganglien und die extra-pyramidal-motorischen Syndrome. Monographie. Berlin: Julius Springer 1926. — *Ullrich*, Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **1930** (Diskussionsbemerkung). — *Volhard*, Handbuch der inneren Medizin. 2. Aufl. **6**.

Döbeln i. Sa.

Dem Gedenken Arthur Schlossmanns.

„22 Jahre sind vergangen, seitdem einer der größten Deutschen, *Robert Koch*, die glücklichen Augen geschlossen, die soviel Schönes gesehen, seitdem der Mensch von uns gegangen, der in Goethescher Form gelebt und gewirkt hat. Je weiter der Abstand, um so größer seine Erscheinung". Mit diesen Worten begann *Arthur Schlossmann* im März vorigen Jahres seinen letzten öffentlichen Vortrag, den alle Anwesenden als das Vermächtnis eines „Wanderers zwischen zwei Welten" empfanden. Wenige Wochen später, am 5. VI. 1932, hatte auch er seinen Lauf vollendet.

In zahlreichen Nachrufen wurde seiner erfolgreichen Tätigkeit gedacht und seine Bedeutung als Kinderarzt und Sozialhygieniker gewürdigt. Die Gründung des Dresdner Säuglingsheims im Dezember 1897, der Keimzelle aller späteren Säuglingsheime in Deutschland, seine Reformbestrebungen auf sozialhygienischem Gebiete, die Gründung der Akademischen Kinderklinik in Düsseldorf im Oktober 1906, die Organisation des Vereins für Säuglingsfürsorge und Wohlfahrtspflege im Regierungsbezirk Düsseldorf, eine Einrichtung, die später in Deutschland in den Landesjugendämtern neu erstanden ist, und einen wichtigen Mittelpunkt für die Säuglings- und Jugendfürsorge darstellt, sind die Meilensteine seiner erfolgreichen Laufbahn. Bei einer so umfassenden Auswirkung ist es verständlich, daß seine rein wissenschaftlichen Arbeiten bei der Würdigung seiner Persönlichkeit nicht in dem Maße besprochen wurden, wie sie es in ihrer Bedeutung für die Entwicklung der Kinderheilkunde verdienen. So betrachte ich es als sein Vermächtnis, seine wissenschaftliche Betätigung im Rahmen dieses Gedenkbandes zu schildern. Wenn *Schlossmann*, wie man so oft aus seinem Munde hören konnte, immer wieder betonte, „nicht die Mauern sind es, sondern die Menschen", so sind es auch die lebenden Werke, die über das steinerne Denkmal hinaus das Verbundensein eines Dahingegangenen mit der lebendigen Gegenwart bedingen. Ein Mann wie *Schlossmann* wünschte nicht, „historisch" zu werden, er wollte auch über den Tod hinaus den tätigen Kräften in der Kinderheilkunde lebendig bleiben, und das wird er am ehesten neben den bereits historisch gewordenen Werken der Säuglingsheime usw. in seinen wissenschaftlichen Arbeiten.

Als letzte Gabe widmen ihm seine Mitarbeiter diesen Band und erhoffen, daß sie mit ihren wissenschaftlichen Beiträgen, an deren Entstehung

Schlossmann noch bis in die letzten Tage regen Anteil genommen hat, dazu beitragen, ein klar umrissenes Bild seiner Arbeitsstätte zu geben.

In seiner Dissertation[1] (1891), die sich mit der Rachitis beschäftigte, war er zwar noch der Ansicht, daß die Rachitis weitaus in der Mehrzahl der Fälle eine angeborene Krankheit sei, aber er weist schon dort darauf hin, daß soziale Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Gleichzeitig betonte er, daß die Rachitis auch bei Kindern vorkommt, die auf die rationellste Weise ernährt würden, während umgekehrt solche, die eine unzweckmäßige Ernährung erhalten, öfters davon verschont bleiben. Er deutet damit auf die Wichtigkeit des konstitutionellen Faktors hin, dessen Rolle ja auch noch heute unbestritten ist. Kurze Zeit später beschreibt er eine Influenzaepidemie[2] und hebt die Unterschiede des Krankheitsbildes des Kindes gegenüber dem des Erwachsenen hervor. Häufig erkranken die Erwachsenen von seiten des Respirationstractus, die jüngeren Kinder mehr mit gastrischen Erscheinungen, die manchmal direkt an Typhus erinnern. Auch die im Gefolge der Epidemie auftretenden Exantheme von scarlatiformem Charakter machen differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Besonders interessant ist die Schilderung der cerebralen Komplikationen. So beschreibt er einen zunächst unter den Erscheinungen einer Meningitis auftretenden Fall, der im weiteren Verlauf zu einer 3 Wochen andauernden maniakalisch sich steigernden Psychose führte. Er weist darauf hin, daß hier hämorrhagische Vorgänge im Gehirn vorhanden sein dürften, wie sie bei der damaligen Epidemie mehrfach post mortem beobachtet wurden. Wir finden also hier den Beweis dafür, daß die in den letzten Jahren so häufig beobachtete Grippeencephalitis auch damals schon bekannt war. Schon früh beschäftigte sich *Schlossmann* mit der Klinik der Diphtherie. In einer Arbeit über Diphtherie und Diphtheriebacillus[3] (1894) betont er die Notwendigkeit des Bacillennachweises und damit die Abtrennung von den diphtheroiden Erkrankungen. Im Zusammenhang damit stellte er ein bakteriologisches Untersuchungsbesteck für den praktischen Arzt zusammen. In Anlehnung an Beobachtungen, die er bei seinem Lehrer *Baginski* sammeln durfte, unterscheidet er bei der Schilderung des klinischen Bildes den gutartigen und bösartigen Typus. Der letztere geht mit Albuminurie einher und zeigt eine Letalität von über 50%, während die gutartige Form ohne Albuminurie eine Letalität von nur 14% aufweist. Die toxischen Formen, über deren Auswirkung in den letzten Jahren die Beiträge dieses Bandes orientieren und deren Problematik auch bis heute noch nicht gelöst ist, war den damaligen Kinderärzten offenbar durchaus bekannt. In späteren Jahren (1924) hat *Schlossmann* noch einmal zum Diphtherieproblem Stellung[4] genommen und auf Grund seiner Erfahrungen vor der wahllosen operativen Behandlung der Stenose gewarnt. In einer Arbeit „Über die Vermeidung operativer Eingriffe (Tracheotomie und Intubation) bei der Behandlung des Croups“

sucht er in der Vermeidung der Unruhe, der Angst, der Bewegung und der Aufregung des Kindes einen besseren Weg und empfiehlt den ausgiebigen Gebrauch von Narkophin und Freiluftttherapie. 1909—1919 starben von allen diphtherischen Stenosen, die operiert wurden, 31,9%. 1920—1923 unter 128 Stenosen, von denen 36 operiert wurden, 23,4%, darunter 52,7% der operierten. Von 92 Kindern, die nach der früheren Indikation operiert worden wären, nun aber konservativ behandelt wurden, starben nur 11 = 11,9%. Diese Arbeit wurde vielfach angegriffen, da die abwartende Behandlung in der allgemeinen Praxis nicht den gewünschten Erfolg hatte, und es wurde dabei in nicht immer sachlicher Weise behauptet, daß *Schlossmann* überhaupt *jede* operative Behandlung der Diphtheriestenose ablehne. Dies war jedoch niemals der Fall und auch auf der eigenen Infektionsabteilung lag es in dem Ermessen des behandelnden Arztes, im Notfall einen operativen Eingriff auszuführen. *Schlossmann* wollte nur vor der *wahllosen* Indikation zu diesem Eingriff warnen, und die Erfahrungen haben auch bei der strikten Durchführung der konservativen Therapie gezeigt, daß die Erfolge günstig sind. Trotz der diktatorischen Schärfe, mit der *Schlossmann* gelegentlich bestimmte Thesen über die Behandlung der verschiedenartigsten Erkrankungen aufstellte, war er stets elastisch genug, um sich auch von dem Gegenteil überzeugen zu lassen, wenn man wirkliche Beweisgründe vorbringen konnte. Ein Beispiel dafür bietet die klinische Behandlung des Pylorospasmus, die bis zum Jahre 1927 streng konservativ durchgeführt wurde, von da ab aber nach Erkenntnis des günstigen Erfolges der Operation, wenn irgend möglich, nur operativ. Auch bei der Frage der Schutzpockenimpfung haben sich die Anschauungen *Schlossmanns* im Laufe der Jahre gewandelt. Seine viel zitierte Äußerung, daß die „Impfung nicht viel gefährlicher sei als das Rasieren", hat er in den letzten Jahren wesentlich modifiziert. So war sein Referat im Reichsgesundheitsamt 1929, bei dem er die Frage anschnitt, ob das Deutsche Impfgesetz vom 8. IV. 1874 in seiner jetzigen Fassung aufrechtzuerhalten ist, ein Bekenntnis seiner Wandlung. Auf Grund der Arbeiten der Kinderklinik und des Hygienischen Institutes der Medizinischen Akademie in Düsseldorf sowie infolge der besseren Kenntnis der Impfschädigungen und der daraus veränderten Bewertung der Impfung hielt er gewisse Abänderungen des Gesetzes für unbedingt erforderlich. Dabei ging er auch auf die Entschädigungspflicht des Staates gegenüber den Impfgeschädigten ein. Seine temperamentvollen Ausführungen überzeugten auch den Reichsgesundheitsrat, der seinen Vorschlag einstimmig annahm. Die Abänderung des Gesetzes, die auch heute noch nicht erfolgt ist, durfte er nicht mehr erleben. Eine gewisse Respektlosigkeit gegenüber der „überlieferten Wissenschaft" führte nicht selten zu neuen Wegen. So wurde in dieser Sitzung die Frage der humanisierten Lymphe angeschnitten, deren Bedeutung von einigen Fachvertretern als unwesentlich dar-

gestellt wurde, da sie schon nach wenigen Passagen ihre Virulenz verliere. *Schlossmann* ließ trotz dieser wenig Erfolg versprechenden Ausführungen diese Frage erneut an seiner Klinik überprüfen. Unter der Mitwirkung von *Herzberg* gelang es, nachzuweisen, daß die humanisierte Lymphe auch noch nach 100 Passagen eine unverminderte Virulenz zeigt und daß sie außerdem den Vorteil bietet, steril zu sein. In Fortsetzung dieser Arbeiten gelang es *Herzberg* in letzter Zeit, Lymphe auf synthetischen Nährböden in so großen Mengen zu züchten, daß die Lymphversorgung Deutschlands mit geringen Kosten und ohne irgendwelche Schwierigkeiten möglich wäre. Auch die Aufklärung über die sog. Vaccinationsencephalitis wurde durch seine breite Unterstützung weitgehend gefördert. Seinen Lieblingswunsch, eine größere Arbeit zu schreiben über das Thema: „Was wissen wir und was glauben wir von der Schutzpockenimpfung?", bei der alle Unterlagen kritisch bewertet werden sollten, verhinderte sein Leiden. Seine letzte Arbeit, die nach seinem Tode erschien, von ihm aber noch geschrieben wurde, beschäftigte sich mit einem Kapitel dieser Frage, nämlich mit der Vaccineimmunität bei Müttern und ihren Neugeborenen. Mit seiner Mitarbeiterin *Herzberg-Kremmer*[5] fand er, daß das Versagen der Impfung bei Neugeborenen zum Teil auf einer mangelhaften Reaktionsfähigkeit der Haut und nur in geringem Grade in viruliciden Antikörpern, die von der Mutter stammen, beruht. Die Frage der Dauer des Impfschutzes war wiederholt Anlaß zu kritischen Untersuchungen, und so konnte er auch in dieser Arbeit den Nachweis erbringen, daß über die Hälfte der vor 7 Jahren zum letzten Male geimpften Frauen keine vollständige Hautimmunität mehr besaß. Die Revaccination ergab unter Umständen schon nach 4 Jahren wieder einen positiven Erfolg. Trotz seiner kritischen Einstellung zu der Schutzpockenimpfung war *Schlossmann* kein Impfgegner. So forderte er, daß das Personal der Krankenhäuser häufiger und in bestimmten Abständen immer wieder geimpft würde, um zu vermeiden, daß, wie bei der letzten holländischen Pockenepidemie, das Krankenhaus bei nicht erkannten Fällen zum Seuchenherd werde. In den Verhandlungen der Gesellschaft für Kinderheilkunde[6] hat er übrigens schon 1897 die wirklichen Impfschäden anerkannt, die von den angeblichen zu trennen sind und dabei darauf hingewiesen, daß die Impflinge vor der Impfung genau zu untersuchen sind. Bemerkenswerterweise vertrat er auch den Standpunkt, daß nicht der Hygieniker, sondern der Kinderarzt der gegebene Mann sei, den Unterricht in der Schutzpockenimpfung zu erteilen; er hat diese Anschauung auch praktisch durchgeführt. Die Ehrlichkeit, die die Grundlage jedes wirklichen Wissenschaftlers sein muß, war sein oberster Grundsatz auch in den Fragen, die zu unbequemen Folgerungen führen können. Damals schon führte er aus: „Die allergefährlichsten und am meisten gefürchteten Impfgegner sind diejenigen Impfärzte, die aus Bequemlichkeit, aus

Gegnerschaft gegen alles Neue, sowie aus mangelndem Verständnis für die vorwärtsschreitende Wissenschaft sich allen Fortschritten, die dazu führen, die Impfung zu einem in der Tat ungefährlichen Eingriffe und sie hierdurch beliebter zu machen, prinzipiell entgegenstellen."

In dem Arbeitsgebiete *Schlossmanns* nehmen die physiologischen bzw. physiologisch-chemischen Untersuchungen einen großen Raum ein. Dabei gibt er immer Ausblicke auf die praktische Bedeutung dieser Fragen. Der Arzt und Forscher ist bei ihm ein einheitlicher Begriff. So wenig er sich mit der rein ärztlichen Tätigkeit begnügte, so sehr verabscheute er den Kliniker, der ein reiner Laboratoriumsarbeiter war und den Zusammenhang der Forschung mit der ärztlichen Tätigkeit nicht erfaßte. Bei der Untersuchung der Eiweißstoffe der Milch (1896)[7] beschreibt er eine neue Methode, die eine quantitative Trennung der Eiweißkörper erlaubt. Er weist auf die Unterschiede des Albumingehaltes in der Frauenmilch und Kuhmilch hin und erklärt die bessere Bekömmlichkeit der Frauenmilch durch den Gehalt und die leichtere Löslichkeit des Albumins. Eine weitere Arbeit[8] über Art, Menge und Bedeutung stickstoffhaltiger Substanzen in der Frauenmilch ergänzt seine Untersuchungen und berücksichtigt auch das Verhalten des Colostrums. In seiner Habilitationsschrift[9]: „Über einige bedeutungsvolle Unterschiede zwischen Kuh- und Frauenmilch in chemischer und physiologischer Beziehung, mit besonderer Berücksichtigung der Säuglingsernährungsfrage" (1898) kommt er zu folgenden Thesen:

1. Die Ernährung des Säuglings beruht mehr auf resorptiven als auf digestiven Vorgängen.

2. Die Lebenstätigkeit des Säuglings wird vorzugsweise durch Verbrennung von Fett und Zucker gedeckt; sein Stickstoffbedarf zu Verbrennungszwecken ist ein relativ geringer.

3. Die Nahrung des Säuglings muß infolgedessen viel Fett und Zucker, dagegen wenig Eiweiß enthalten, da letzteres sonst der Zersetzung oder der nutzlosen Zerstörung anheimfällt.

4. Die Milch enthält außer dem Casein noch andere stickstoffhaltige Körper präformiert, vor allem eine dem Eiweiß des Hühnereies und dem Serumalbumin nahestehende Proteinsubstanz.

5. Die Frauenmilch unterscheidet sich von der Kuhmilch vorzüglich dadurch, daß sie den unter 1—3 genannten Bedingungen gerecht wird, daß sie ferner sowohl absolut als besonders relativ im Verhältnis zu ihrem Gesamtstickstoff viel Lactalbumin enthält.

6. Durch diesen hohen Gehalt an Lactalbumin wird dem Brustkinde eine beträchtliche Menge des von ihm benötigten N sowie S in gelöster Form zugeführt.

7. Durch den Mangel der anorganischen und Reichtum an organischen Phosphaten, besonders in Gestalt des gelösten Nucleins sowie des Lecithins, bietet die Frauenmilch dem Säugling auch den von ihm

benötigten Phosphor in gelöster bzw. zur raschen Resorption geeigneten Form, sowie abermals in organischer Bindung dar.

In späteren Arbeiten hat er die Frage der Bedeutung des Phosphors in der Milch[10, 11] erneut überprüft. Die Mißerfolge der unnatürlichen Ernährung, vor allem die Entstehung der Rachitis, beruht nicht auf einer Armut der Kuhmilch an Phosphaten. Der Unterschied zwischen natürlicher und unnatürlicher Ernährung liegt auf biologischem Gebiete. Von der damals empfohlenen künstlichen Phosphatzufuhr (z. B. durch Lecithine) ist nichts zu erwarten. Nur die Erhöhung des Caseingehaltes der Milch hat Einfluß auf den Phosphorgehalt. In einer Arbeit[12], zusammen mit *Moro*, gelang es ihm (1903), den Nachweis der biologischen Verschiedenheit des Caseins und Albumins zu erbringen. In einer weiteren Arbeit[13], die er ebenfalls mit *Moro* zusammen abschloß, prüfte er den Stoffwechsel des Erwachsenen bei der Ernährung mit Kuh- und Frauenmilch. Bei den ausgedehnten Stoffwechselversuchen, die *Moro* im Selbstversuche unternahm, ergab sich eine schlechte Resorption der Frauenmilch beim Erwachsenen. Bemerkenswert war bei diesen Versuchen außerdem, daß bei einer Frauenmilchperiode von 60 Stunden beim Erwachsenen keine Änderung der Stuhlflora auftrat. Für die Frage der alimentären Intoxikation des Säuglings sind 2 Arbeiten[14, 15] bemerkenswert, die auch für die Erklärung der Kuhmilchidiosynkrasie wichtige Aufschlüsse gaben. Im Gegensatz zu den Anschauungen von *Hamburger* vertrat *Schlossmann* den Standpunkt, daß bei einer Reihe von Intoxikationen artfremdes Eiweiß das Darmepithel durchwandert. Frauenmilchsäuglinge zeigten nach subcutaner Injektion von Rinderserum eine spezifische Reaktion, die bis zu einer Toxikose führen kann. Bei Wiederholung der Injektion ist das Kind desensibilisiert. Damit war auch ein Weg für die Behandlung der Kuhmilchidiosynkrasie gegeben.

In weiteren ausgedehnten chemischen Untersuchungen über die Frauenmilch und die Auswirkung der einzelnen Bestandteile wird ihr Einfluß auf das Gedeihen des Kindes bestimmt[16, 17]. Es werden ferner die durch direkte calorimetrische Bestimmungen gewonnenen Energiewerte berücksichtigt. Dabei ergab sich, daß die durch systematische Vergleiche der mittels der Analyse gefundenen und berechneten Calorienwerte und der durch direkte Bestimmung im Calorimeter gefundenen Werte eine weitgehende Übereinstimmung herrscht. Das Dresdner Säuglingsheim, in dem zum ersten Male einigermaßen physiologische Bedingungen für das Gedeihen der Säuglinge bestand, gab ihm Gelegenheit, das Minimum an Ernährung festzustellen, mit dem ein Kind der betreffenden Altersklasse und des betreffenden Gewichtes sich optimal entwickeln kann. Dabei wurde jeweils die verschiedene Fettmenge der Frauenmilch in den einzelnen Trinkportionen bestimmt, sowie durch genaue Milchanalysen der Ammenmilch der Durchschnittswert von

4,83% Fett, 0,25% N, 1,56% Eiweiß, 6,95% Zucker, 782 Calorien pro Liter für die Frauenmilch ermittelt.

Wenn auch seit Jahren die Notwendigkeit der physiologisch-chemischen Untersuchungen für die Beurteilung der pathologischen Vorgänge der Ernährungsstörungen des Säuglings unbestritten ist, so war dies in der ersten Schaffensperiode *Schlossmanns* durchaus nicht der Fall. Es mutet einen heute wie ein Stück Geschichte der Kinderheilkunde an, wenn wir die Meinungsverschiedenheiten lesen, die zwischen zwei so hervorragenden Kinderärzten, wie *Heubner* und *Schlossmann*, geherrscht haben. Ausgelöst wurde dieser Konflikt durch eine Arbeit *Schlossmanns* über „Die mutmaßlichen Schicksale des Mehles im Darme junger Säuglinge" (1897)[18]. Nach Bestätigung des diastatischen Fermentes beim Säugling ging *Schlossmann* auf eine Arbeit von *Heubner* ein, nach der Mehl, das jungen Säuglingen dargereicht wird, in ausgiebigster Weise verzuckert und resorbiert werden sollte. Da im Zusammenhang mit dieser Arbeit die Gefahr bestand, daß nunmehr Kindermehle wieder in größeren Mengen verfüttert würden, wie dies vor Beginn der wissenschaftlichen Kinderheilkunde der Fall war, so prüfte *Schlossmann* diese Frage experimentell. Nach seinen Untersuchungen beruht der negative Nachweis des Mehles im Kot der Säuglinge nicht auf einer Resorption, sondern auf einer Zersetzung bzw. Gärung. Mit Reinkulturen, die aus dem Darme von Säuglingen gezüchtet wurden, überprüfte er im bakteriologischen Versuch die Frage der Einwirkung der Bakterien auf die Mehle. Er konnte dabei die bakterielle Zerlegung der Kohlehydrate nachweisen und die Verzuckerung der Mehle ausschließen. In einer außerordentlich heftigen Entgegnung ging *Heubner* auf die Frage ein und zweifelte die Möglichkeit einer bakteriologischen Prüfung dieser Fragen an, wobei er die „fragwürdigen Laboratoriumsversuche" im Gegensatz zu den biologischen Vorgängen im Darm einer Kritik unterzog. „Aber man sieht an diesem Beispiel, wie leicht eine gewisse Kategorie von Chemikern es sich dünkt, über wohlbegründete medizinische Erfahrungen absprechende Urteile zu fällen. Der Kliniker hat seine ‚guten Gründe' dafür, derartige Gastrollen dankend abzulehnen. Die Pädiatrie sollte einmal aufhören, das allgemeine Liebhabertheater zu sein, auf dem jeder beliebige Adept einer anderen Disziplin nach Gutdünken sich breitmachen darf." In einer sachlichen Erwiderung beantwortete *Schlossmann* die Einwürfe *Heubners* und geht nur in folgenden charakteristischen Bemerkungen auf die persönlichen Einwürfe ein: „Zum Schlusse kommt Herr *Heubner* auf seine, bereits an anderer Stelle einmal vorgebrachte Abneigung gegen die Chemiker und deren Tätigkeit auf dem Gebiete der Kinderheilkunde zu sprechen. Darüber will ich mit Herrn *Heubner* auch nicht streiten. Ich für meine Person betrachte es als ein großes Glück für mich, daß mein Lebensweg mich so geführt hat,

daß ich im häufigen Gedankenaustausch mit hervorragenden Vertretern einer so exakten Wissenschaft, wie es die Chemie ist, meine Auffassung über viele Fragen habe weiten können, die mir als in der Praxis stehendem Kinderarzt unterlaufen. Gerade auf dem schwierigen Gebiete der Säuglingsernährung bedarf die Kinderheilkunde der tätigen Mithilfe der Chemie; hieran wird auch Herrn *Heubners* Protest nichts ändern." Diese Polemik hinderte *Schlossmann* aber nicht, die überragende Bedeutung *Heubners* für die Kinderheilkunde anzuerkennen und ihn als Vorbild eines wirklich großen Arztes immer wieder seinem Hörerkreis vorzuführen. Aus dieser Verehrung heraus entsprang später ein wirkliches Freundschaftsverhältnis.

In einer Reihe von Arbeiten hat sich *Schlossmann* noch mit der Frage beschäftigt, die sich auf die Milchversorgung in den Großstädten[19, 20, 21-29], desgleichen in den Krankenanstalten, über Milchhandel und Milchregulative erstrecken. Ja selbst über die Einrichtung von Kuhställen schrieb er eine grundlegende Arbeit, in deren praktischer Auswirkung er die Anlage von Musterställen, die besondere Voraussetzungen haben müßten, empfahl. Er zog auch die praktischen Folgerungen daraus und errichtete nach seiner Übersiedlung nach Düsseldorf im Zusammenhang mit dem Verein für Säuglingsfürsorge einen Musterstall, der allerdings infolge der zu großen Unkosten bald wieder aufgelöst werden mußte. Er weist immer wieder darauf hin, daß es die Aufgabe der Landwirtschaft ist, einen Milchtierbestand zu züchten, der tuberkulosefrei ist und gute, fettreiche Milch gibt und betont die Notwendigkeit der behördlichen Kontrolle der Milchwirtschaft. „Die Trockenfütterungsmilch ist minderwertig. ‚Kindermilch' kann nur eine Milch sein, die von Kühen stammt, die naturgemäß ernährt werden. Die Diät der Kühe muß ähnlich modifiziert werden wie diejenige der stillenden Frau. Wahrscheinlich gibt es Beziehungen zwischen Barlowscher Krankheit und forcierter Trockenfütterung." Berücksichtigt man, daß in jener Zeit die Vitaminfrage noch völlig unbekannt war, so kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß *Schlossmann* diese neue Ära mit prophetischem Geist vorgeahnt hat. Im einzelnen sei noch eine Arbeit über Eselsmilch erwähnt, deren Analyse einen erheblichen Unterschied in dem Verhältnis der N-haltigen Substanzen gegenüber der Frauenmilch ergab. Die damals angenommene Gleichwertigkeit der Eselsmilch mit der Frauenmilch entbehrt jeder theoretischen Grundlage.

Neben den vielseitigen Untersuchungen, die sich mit dem Milchproblem beschäftigen, sind es die Gasstoffwechseluntersuchungen, die *Schlossmann* mit seinem langjährigen Mitarbeiter *Murschhauser* seit seiner Übersiedlung nach Düsseldorf ausgeführt hat und die ihn noch in den letzten Jahren immer wieder beschäftigt haben. So bat er mich noch auf seinem Krankenlager, die inzwischen abgeschlossenen

letzten Untersuchungen nach seinem Tode zu veröffentlichen, was in der ersten Arbeit dieses Gedenkbandes erfolgt. Mit Hilfe des von *Zuntz* und *Oppenheimer* modifizierten Respirationsapparates nach *Regnault* und *Reiset* wurden die grundlegenden Gasstoffwechseluntersuchungen am Säugling[30-40] ausgeführt, die als langfristige Versuche angestellt wurden. Es wurde dabei O_2 und CO_2 direkt bestimmt. Die Untersuchungen erstrecken sich auf gesunde Brustkinder und auf ernährungsgestörte Säuglinge. Sie ergaben wichtige Anhaltspunkte für die Beziehung zwischen Gasstoffwechsel und Körperoberfläche. In weiteren Untersuchungen wurde auch der Einfluß mäßiger Temperaturschwankungen der umgebenden Luft untersucht, ferner die Ökonomie im Stoff- und Kraftwechsel des Säuglings[41]. Untersuchungen über das Verhalten des Säuglings im Hunger[37, 38] wurden ergänzt durch Stoffwechselanalysen, bei denen sich ergab, daß bei dem unnatürlich ernährten Kinde die N-Ausscheidung im Harn beim Hunger wie beim Erwachsenen und beim Tiere sinkt. Bei natürlich ernährten Säuglingen geht die N-Kurve während des Hungers in die Höhe. Je mehr Eiweiß das Individuum erhält, ehe es zum Hungern kommt, um so unökonomischer geht es in den ersten Tagen der Inanition mit den Eiweißbeständen seines Körpers um. Es tritt offenbar vorher eine Gewöhnung an einen übermäßigen Eiweißabbau auf. Die im Hungerzustand auftretende Acetonurie ist fast ausschließlich durch den Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung bedingt. Unter den Gasstoffwechseluntersuchungen sind noch besonders die Beobachtungen über die Arbeitsleistung des Säuglings bemerkenswert[42]. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von *Rubner* und *Heubner* muß auch schon beim Säugling in der Bewertung des Grundumsatzes die Arbeitsleistung berücksichtigt werden, die bei Unruhe und Schreien entsteht. Diese Arbeitsleistung läßt sich bei Verwendung der Grundumsatzwerte, die *Rubner* und *Heubner* bei einem ihrer sehr unruhigen Versuchskinder erhielten, im Vergleich zu den Ruhewerten von *Schlossmann* und *Murschhauser* berechnen. Dabei hat dieses Versuchskind eine Arbeitsleistung bewältigt, wie sie ein Erwachsener (*Wislicenus*) bei der Besteigung des 1936 m hohen Faulhorns geleistet hat. Bei einem ruhigen Säugling ist die Arbeitsleistung pro Muskulatur und Stunde 345 m/kg, bei unruhigen Kindern bis zu 1000 m/kg.

Auf die Bedeutung *Schlossmanns* für die Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit und seine Einwirkung auf fürsorgerische Gesetze und Maßnahmen wurde anläßlich seines Dahinscheidens von den verschiedensten Seiten hingewiesen. Sein Lebensbild wäre aber nicht abgerundet, wenn nicht einige grundlegende Arbeiten wenigstens kurz erwähnt würden. In seinen „Studien über Säuglingssterblichkeit[44]“ (1897), die um diese Zeit in vielen Ländern Europas und in einzelnen Teilen Deutschlands noch 30% betrug, betonte er den Verlust an National-

vermögen. Sein Wirkungskreis in Dresden bot ihm bei Berücksichtigung einer Mortalität von durchschnittlich 28% im Königreich Sachsen Gelegenheit, dieser Frage nachzugehen. Er fand dabei, daß die Sommerhitze um so weniger lebensgefährlich ist, je jünger ein Kind ist. Bei einem Vergleich der Sterblichkeit in Bezirken mit hoher und niedriger Sterblichkeit ist diese nicht, wie bis dahin angenommen, bei den ersten schon in den ersten Lebensmonaten sehr hoch. Erst vom 2.—5. Lebensmonat ab divergiert die Sterblichkeitskurve. Er schließt daraus, daß das lebensfähige Kind solange am Leben erhalten bleibt, bis die einwirkenden Schädlichkeiten, die unabhängig von der sozialen Position sind, die vorhandene Widerstandsfähigkeit gebrochen haben. „Daß dieselbe überhaupt erlischt und aufgebraucht wird, das ist es, was das sozial schlecht gestellte Kind viel mehr gefährdet, als das sorgsam gepflegte." Die Sommersterblichkeit ist in den Städten größer als auf dem Lande, aber auch hier in erster Linie wieder für die Kinder jenseits des ersten Lebensmonates. Sie ist am 30. Lebenstage fast doppelt so hoch als am ersten. Mit der Frage des Säuglingsschutzes beschäftigt er sich anläßlich des Entwurfes der Reichsversicherungsordnung (1910). Er gibt Abänderungsvorschläge, in denen die Notwendigkeit der Schwangeren-, Wöchnerinnen- und Säuglingsunterstützung betont wird. Die Schwangerschaftsbeschwerden sind der Krankheit im Sinne des Entwurfes der Reichsversicherung gleich zu bewerten[45, 46, 47]. Für den außerehelichen Säugling müssen besondere Bestimmungen getroffen werden. Der Geburtenrückgang ist schon 1913 für *Schlossmann* ein ernstes Problem[48, 49]. Er sucht ihn dadurch zu bekämpfen, daß der einzelne im Kinderreichtum nicht mehr eine Last sieht, die gerade er für die Allgemeinheit tragen muß. „Der Geburtenrückgang mündet in der Gegenläufigkeit der Interessen der Allgemeinheit und des einzelnen. Das Kind wird heute wesentlich später produktiv als früher, die Kosten für das Großziehen eines Kindes sind außerordentlich hoch, daher ist eine Anpassung der Steuergesetze notwendig. Die Grundlage der Steuer darf nicht das Einkommen an und für sich sein, sondern die Summe, welche sich ergibt, wenn man das Einkommen dividiert durch die Zahl der Köpfe, die von diesem Einkommen zu leben haben. Die so erhaltene Summe hätte die Steuereinheit bedingt." Noch in den letzten Jahren hat *Schlossmann* bei den verschiedensten Gelegenheiten diesen Standpunkt betont, den er in der Vorkriegszeit eingenommen hat und der in der augenblicklich schweren Belastung der kinderreichen Familien eine ganz besondere Berechtigung hätte. „Mit kleinen Geldgeschenken oder einer noch so schönen Porzellantasse wird man das Schicksal der Kinderreichen nicht erleichtern!"

Mit welchen subtilen Untersuchungen *Schlossmann* eine Lösung bestimmter sozialhygienischer Probleme versuchte, zeigt eine Arbeit

über „Die Kindersterblichkeit in den deutschen Fürstenhäusern im 19. Jahrhundert und ihre Beeinflussung durch die Fortschritte der Hygiene[50]". Die Sterblichkeitsverhältnisse der früheren deutschen Fürstenhäuser sind insofern aufschlußreich, als es sich um Kinder handelt, die in den temporär besten hygienischen Bedingungen lebten. Seine Untersuchungen ergaben eine Säuglingssterblichkeit von 13,3% in den Jahren 1800—1810, die in den Jahren 1850—1859 auf 6,6% und schließlich in den Jahren 1870—1900 auf 3% fiel. Die Sterblichkeitskurve der älteren Kinder sank weniger steil. Die Gesamtsterblichkeit der Kinder unter 14 Jahren fiel von 24,1% auf 8,6%. *Schlossmann* erhoffte damals, daß man auch für weitere Kreise im deutschen Volke eine derartige Senkung der Säuglingssterblichkeit erwarten dürfe und kommt zu dem Schlusse, daß eine solche von 6—5% und darunter erreichbar sei. Eine entsprechende Arbeit[51] aus dem Jahre 1932, in der er die Kindersterblichkeit in den Fürstenhäusern in den ersten 3 Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts verfolgte, gibt ihm Gelegenheit, darauf hinzuweisen, daß seine Voraussage des Zurückgehens der Säuglingssterblichkeit in den weiteren Kreisen des Volkes sich bestätigt hat. Die Säuglingssterblichkeit in den standesherrlichen Familien ist inzwischen auf 0,8% in den letzten 10 Jahren gesunken; sie betrug von 1900—1930 nur 1,38%. Er weist dabei auf den verhältnismäßig großen Anteil an Frühsterblichkeit hin, ein Problem, das ihn ebenfalls in den letzten Jahren stark beschäftigte und das ihn veranlaßt, auf die Notwendigkeit der Besserung der Wochenhilfe und der besseren ärztlichen Versorgung der Neugeborenen hinzuweisen. 1920 beschrieb[52—54] er, wohl als einer der ersten, „das Verschwinden des sog. Gipfels der Sommersterblichkeit und das Auftreten einer Winterspitze". In besonderen Studien[55] beschäftigt er sich mit der Säuglingssterblichkeit in der Düsseldorfer Altstadt, in der in den Jahren 1771—1779 ebenfalls kein Sommergipfel bestand, der aber infolge Überfüllung in dem Stadtteil in den Jahren 1791—1800 außerordentlich hoch anstieg. Bemerkenswert ist ferner, daß in diesem Stadtteil Düsseldorfs die Todesfälle der Säuglinge in dem heißen Sommer 1911 erheblich geringer waren als in den übrigen Teilen der Stadt. Bei Berücksichtigung der starken Bevölkerungsdichte in diesem Stadtviertel findet er eine Erklärung in der günstigen Durchlüftung dieses Bezirkes, die durch seine unmittelbare Lage am Rhein gewährleistet ist. Zu einer ähnlichen, allerdings weniger eindeutigen Beobachtung kam vor kurzem *Hottinger* bei der Beobachtung der lokalen Verteilung der Fälle von toxischer Diphtherie.

Einen weitgehenden Einfluß übte *Schlossmann* bei dem Entwurf[56. 57] für das Gesetz betreffend die öffentliche Krüppelfürsorge vom 6. Mai 1920 aus, zu dem er ausführliche Ausführungsbestimmungen gab. „Kein Mensch in Preußen soll verkrüppeln, wenn die Verkrüppelung sich ver-

meiden läßt. Kein Krüppel, der sich heilen oder bessern läßt, soll die Möglichkeit der Heilung oder Besserung entbehren. Kein Krüppel, der sich in irgendeinem Berufe ausbilden läßt, soll erwerbsunfähig bleiben. Kein Krüppel, dem es an Liebe, an Pflege und Wartung fehlt, soll dieser ferner entraten. Das ist Ziel, Zweck und Geist des Gesetzes über die öffentliche Krüppelfürsorge vom 6. V. 1920."

Wenn auch die Bedeutung *Schlossmanns* für den Bau und Betrieb von Säuglingsheimen und Kinderkrankenhäusern von den verschiedensten Seiten hervorgehoben wurde, so würde doch ein für die Beurteilung seines Wesens wichtiger Punkt fehlen, wenn wir nicht auch an dieser Stelle kurz auf sein Wirken eingingen. In Arbeiten über Errichtung und Einrichtung von Säuglingskrankenanstalten[58], sowie über Häufung und Ursache des Todes bei der Anstaltsbehandlung kranker Säuglinge[59] stellt er die wesentlichsten Leitsätze für die Fürsorge kranker Säuglinge auf unter besonderer Berücksichtigung des Dresdner Säuglingsheimes. Nach seiner Übersiedlung nach Düsseldorf veröffentlicht er seine Erfahrungen und Gedanken über die Anstaltsbehandlung der Säuglinge, die in ihrer Darstellung ebenfalls einen Markstein in der Entwicklung der Kinderheilkunde bedeuten[60, 61, 62]. „In den Jahren 1903—1906 erlagen 71,5% der von der Stadt Düsseldorf in Anstaltspflege übernommenen Säuglinge der ihnen gewidmeten Fürsorge, außerdem aber ein Teil noch nach der Entlassung. Ich habe einfach die Anweisung gegeben, daß Kinder im Pflegehaus nicht sterben dürfen. Jedes kranke Kind wird in das Krankenhaus überführt. 1913 war die Sterblichkeit der Säuglinge auf etwa 16% gesunken. Der sog. Hospitalismus ist eine Verlegenheitsphrase. Er ist ein Mixtum compositum, das sich zusammensetzt aus der Unzulänglichkeit des Arztes, der Pflege, der Einrichtungen oder der Nahrung. Eine qualitative und quantitativ ausreichende Pflege ist die Voraussetzung für eine Anstaltsbehandlung der Säuglinge überhaupt. Ersparnisse an Personal, sei es in bezug auf die Zahl, sei es in bezug auf die Leistungen, bedeuten Ausgaben an Menschenleben, Kindergräber, für die man die Verantwortung zu tragen hat." Er geht dann auf den internen Betrieb einer Säuglingsklinik ein und warnt bis zu einem gewissen Grade vor der Überschätzung der Einrichtungen. „Wir bauen viel zu massiv und viel zu teuer. Die Menschen, nicht die Mauern, sind das für das Schicksal des Kindes Entscheidende."

Schon während seiner Dresdner Tätigkeit führte er die Freiluftbehandlung der Säuglinge ein. In der Düsseldorfer Kinderklinik wurde die Freiluftbehandlung grundsätzlich durchgeführt; sie erstreckte sich nicht nur auf gesunde Säuglinge, sondern auf Kinder jeglichen Alters, in erster Linie auf solche, die an Erkrankungen der Luftwege und der Lungen litten. Es gehörte eine große Selbstsicherheit

dazu, diese Behandlung in jeder Jahreszeit und unter Umständen Tag und Nacht durchzuführen. Besonders bei Kindern mit Masern, Keuchhusten und Diphtherie war eine derartige Behandlung völlig neu, da bisher günstigenfalls nur Kinder mit Tuberkulose entsprechend behandelt wurden. Daß diese Methode sich bewährt hat und in den letzten Jahren allgemeine Anerkennung und Nachahmung gefunden hat, bedarf keiner weiteren Erörterung.

In besonderem Maße beschäftigte sich *Schlossmann* auch mit dem Betrieb von Infektionskliniken[63, 64]. Die Aufnahmeabteilung der Düsseldorfer Infektionsklinik, bei der 4 Patienten mit verschiedenen Krankheiten je in einem Einzelzimmer nebeneinanderliegen und von *einer* Schwester, die sich in dem gemeinsamen Vorraum aufhält, versorgt werden, gab ihm die Möglichkeit, die Frage der Infektionsübertragung auf derartigen Abteilungen grundlegend zu überprüfen. Obwohl gleichzeitig Diphtherie, Rubeolen, Masern, Varicellen, Scharlach usw. aufgenommen wurden, und obwohl eine gründliche Durchlüftung aller dieser Räume bei einer gegenseitigen Kommunikation erfolgte, wurde keine Übertragung innerhalb 15 Jahren beobachtet. Das starre System, nach dem eine bestimmte Abteilung eines Krankenhauses für alle Zeit nur mit einer bestimmten Infektionskrankheit belegt werden darf, ist überlebt. Auch Infektionsabteilungen müssen elastisch sein. Er kommt zu der Aufstellung folgender Thesen:

1. „Die Übertragung ansteckender Krankheiten in Krankenanstalten ist eine durchaus vermeidbare Erscheinung. Die Gefahr, die dadurch den Kranken droht, läßt sich praktisch auf ein Mindestmaß zurückschrauben.

2. Die Übertragung ansteckender Krankheit erfolgt nicht durch die Luft, sondern in erster Linie durch schmutzige Hände, sodann durch Gebrauchsgegenstände, die ungereinigt von dem einen Kranken an den anderen kommen, oder durch Ausscheidungen der Kranken, die infolge mangelhafter Einrichtungen den Nichtkranken oder Anderskranken erreichen.

3. Die Übertragung ansteckender Krankheiten geht durchaus nicht so leicht vonstatten, wie man gemeinhin annimmt. Sie fliegen uns nicht an, sondern das lebende Virus muß Gelegenheit haben, in die Körpersäfte einzudringen."

Seine großen Erfahrungen, deren Grundlage und Auswirkungen für die Ärzte und Schwestern dieser Abteilung nicht immer angenehm waren, haben sich immer wieder neu bestätigt. Als er auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Hamburg (1926)[65, 66], sowie in einem in Paris im Auftrage des Völkerbundes und der dortigen Medizinischen Fakultät gehaltenen Referat seine Erfahrungen und die Bestätigung seiner früheren Beobachtungen mitteilen konnte, war man seinen Angaben gegenüber erheblich weniger mißtrauisch als in

den früheren Jahren, zumal, nachdem der Bann über die Schwierigkeit der Verhütung der Infektionsübertragung inzwischen gebrochen war, diese Erfahrung von sehr vielen Seiten bestätigt werden konnte.

Kurz erwähnt sei seine Bedeutung als Mitherausgeber des Handbuches der Kinderheilkunde[57-76] von *v. Pfaundler-Schlossmann*, bei dem er in der ersten Auflage neben der redaktionellen Tätigkeit die Kapitel der Tuberkulose und der Vergiftungen verfaßt hatte, in der 2. Auflage die Tuberkulose und (zusammen mit *Sommerfeld*) Ernährung und Stoffwechsel des Kindes jenseits des ersten Lebensjahres, in der 3. Auflage allgemeine Prophylaxe und Therapie der Kinderkrankheiten, Säuglings-, Kleinkinder- und Schulkinderfürsorge, ferner den Scharlach (zusammen mit *S. Meyer*), in der 4. Auflage allgemeine Prophylaxe und Therapie der Kinderkrankheiten, Fettsucht und Magersucht sowie den Scharlach (zusammen mit *Hottinger*).

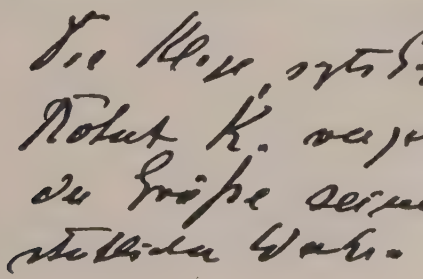
Unter all den Arbeiten, die *Schlossmann* in seinem arbeitsreichen Leben veröffentlicht hat, waren es vor allem 3, auf die er mit einer besonderen Liebe stets wieder zurückkam. Es ist dies ein kleines Heft[77], über die Pflege des Kindes in den ersten 2 Lebensjahren, das eine außerordentlich große Verbreitung unter der Bevölkerung erfahren hat, ferner eine kleine Arbeit über den Philosophen *Favorinus* als Vorkämpfer für die natürliche Säuglingsernährung[78], die, wie eine im Felde verfaßte Arbeit über die Kämpfe Julius Cäsars an der Aisne[79], eine starke philologische Begabung zeigte.

So bleibt nur noch ein kurzer Abschnitt übrig, der eigentlich schon seit Beginn seiner Laufbahn ein Gegenstand besonderer Vertiefung war, in dem er seine eigenen Wege ging, die ihn ebenfalls immer wieder bis kurz vor seinem Tode beschäftigten. Es ist dies die Frage der Tuberkulose im Kindesalter[80-83]. In Untersuchungen, die er zum Teil mit *Engel* ausgeführt hat, versucht er nachzuweisen, daß die aerogene Infektion eine nur geringe Rolle für die Entstehung der Tuberkulose im Kindesalter besitzt. Die Inhalationstheorie ist nicht bewiesen. In den Alveolarräumen der Lunge konnten auch in Tausenden von Schnitten keine Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Andererseits erscheinen die Bacillen in kürzester Zeit in der Lunge, auch wenn die Krankheitserreger enteral eindringen. In ausgedehnten Tierversuchen konnten diese Anschauungen bewiesen werden. Neben dem Darm spielt auch die Schleimhaut des Nasen-Rachenraumes eine wichtige Rolle. Auf seine Anregung hin wurden an der Düsseldorfer Klinik fernerhin große Untersuchungsreihen an Affen ausgeführt, die den Schutz der *Calmette*schen BCG-Impfung erweisen sollten. Diesen Untersuchungen, die von *Nohlen* und *Kalbfleisch* ausgeführt wurden, hat er immer ein ganz besonderes Interesse entgegengebracht und sich immer wieder über den Stand der Forschung unterrichtet. So war es verständlich, daß er bei

der Sachverständigenkonferenz der Hygienesektion des Völkerbundes, bei der die *Calmette*sche Tuberkuloseschutzimpfung überprüft werden sollte (Paris 1928), ein Referat[84] halten konnte, das später bei dem Lübecker Unglücksfall eine gewisse allgemeine Bedeutung gewann. Nach seiner Ansicht hat sich die Harmlosigkeit des BCG bei der Verfütterung in den ersten 10 Lebenstagen erwiesen, so daß Bedenken gegen eine Immunisierung beim Menschen nicht mehr bestehen. Diese These wurde später öfters als Beweis dafür herangezogen, daß *Schlossmann* sich rückhaltslos für die *Calmette*sche Schutzimpfung in Deutschland eingesetzt hätte. Diese Anschauung ist aber nicht richtig, da er in dem Referat ausdrücklich betonte, daß man die Verwendung der BCG nur auf Kinder beschränken sollte, die in einem tuberkulösen Milieu leben müßten. Er warnt vor einer wahllosen Anwendung und verlangt, daß erst einmal an bestimmten Kliniken und Fürsorgestellen damit begonnen werden soll. Auf die Schutzkraft des BCG setzt er keine allzu großen Hoffnungen, da die Tierversuche an der Düsseldorfer Klinik keine Anhaltspunkte hierfür ergeben hätten. Auch die statistischen Erhebungen über die geringe Sterblichkeit der Säuglinge im tuberkulösen Milieu, die als Beweis für die BCG-Wirkung angeführt werden, sind nicht beweiskräftig, da nach den Untersuchungen, die in seinem Auftrage von *Deutsch-Lederer* in Düsseldorf angestellt wurden, dieselben günstigen Erfahrungen in dem tuberkulosegefährdeten Milieu gesammelt werden konnten, ohne daß eine BCG-Schutzimpfung stattgefunden hatte. Maßgebend ist offenbar die Güte der Tuberkulosefürsorge. Auf Grund dieser Anschauung hat ja auch dann das Reichsgesundheitsamt von einer breiteren Einführung der *Calmette*-Schutzimpfung abgesehen.

So sehen wir das Lebensbild *Arthur Schlossmanns*, wie es sich in seinen wissenschaftlichen Arbeiten spiegelt. In wenigen Tagen wird die dankbare Stadt Düsseldorf ein Denkmal für ihn an seiner früheren Wirkungsstätte enthüllen. Über seine Persönlichkeit hinaus mag dieser Stein ein Erinnerungsmal für die Entwicklung der Kinderheilkunde werden. Der Schlußsatz seiner *Robert Koch*-Gedächtnisrede, den wir hier im Autogramme wiedergeben, gilt auch für ihn:

„Die Klage über ihn vergeht vor der Größe seiner unsterblichen Werke."



Literaturverzeichnis.

[1] Beiträge zur Kenntnis der Rachitis. Inaug.-Diss. München: J. F. Lehmann 1891. — [2] Über Influenza im Kindesalter. Allg. med. Zentr.ztg **64**, Nr 87 (1895). Berlin: O. Coblentz. — [3] Diphtherie und Diphtheriebacillus. Internat. klin. Rdsch, klin. Zeit- u. Streitfragen **3**, H. 5, 165 (1894). Wien. — [4] Über die Vermeidung operativer Eingriffe (Tracheotomie und Intubation) bei der Behandlung des Croups. Dtsch. med. Wschr. **1924**, Nr 28. Leipzig: G. Thieme. — [5] Über Vaccineimmunität bei Müttern und ihren Neugeborenen; zusammen mit *Herzberg-Kremmer*. Z. Kinderheilk. **53** (1932). — [6] Wie kann sich der Impfarzt vor wirklichen und angeblichen Impfschädigungen schützen? Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **14**, 215 (1897). Wiesbaden: J. F. Bergmann. — [7] Über die Eiweißstoffe der Milch und die Methoden ihrer Trennung. Hoppe-Seylers Z. **22**, H. 3, 197 (1896). Straßburg: K. J. Trübner. — [8] Über Art, Menge und Bedeutung der stickstoffhaltigen Substanzen in der Frauenmilch. Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **13**, 75 (1896). Wiesbaden: J. F. Bergmann. — [9] Über einige bedeutungsvolle Unterschiede zwischen Kuh- und Frauenmilch in chemischer und physiologischer Beziehung, mit besonderer Berücksichtigung der Säuglingsernährungsfrage. Habilitationsschrift. Leipzig: G. B. Teubner 1898. — [10] Über die Bedeutung des Phosphors in der Milch für den Säuglingsorganismus. Med. Klin., Wschr. prakt. Ärzte **1905**, Nr 11. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg. — [11] Über Menge, Art und Bedeutung des Phosphors in der Milch und über einige Schicksale desselben im Säuglingsorganismus. Arch. Kinderheilk. **40**, 1 (1905). Stuttgart: Ferd. Enke. — [12] Zur Kenntnis der Arteigenheit der verschiedenen Eiweißkörper der Milch; zusammen mit *Moro*. Münch. med. Wschr. **1903**, Nr 14. München: J. F. Lehmann. — [13] Die Ernährung des Erwachsenen mit Kuh- und Frauenmilch; zusammen mit *Moro*. Z. Biol. **45**, 261 (1903). München: R. Oldenburg. — [14] Über die Giftwirkung des artfremden Eiweißes in der Milch auf den Organismus der Säuglinge. Arch. Kinderheilk. **41**, 99 (1905). Stuttgart: Ferd. Enke. — [15] Vergiftung und Entgiftung. Mschr. Kinderheilk. **4**, Nr 4 (1905). Leipzig u. Wien: Friedr. Deuticke. — [16] Weiteres zur Frage der natürlichen Säuglingsernährung. II. Mitt. Arch. Kinderheilk. **33**, 338 (1902). Stuttgart: Ferd. Enke. — [17] Zur Frage der natürlichen Säuglingsernährung. Arch. Kinderheilk. **30**, 288 (1900). Stuttgart: Ferd. Enke. — [18] Über die mutmaßlichen Schicksale des Mehles im Darme junger Säuglinge. Jb. Kinderheilk., N. F. **47**, 116 (1898). Leipzig: B. G. Teubner. — [19] Die Milchversorgung in Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft. Milchwirtsch. Zbl. **42**, Nr 7 (1913). Hannover: Scharper. — [20] Milchhandel und Milchregulative. P. Sommerfeld, Handbuch der Milchkunde. S. 836. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1909. — [21] Über Milch und Milchregulative. Dtsch. med. Wschr. **1900**, Nr 29/30. Leipzig: G. Thieme. — [22] Die Milchversorgung der Krankenanstalten. Vortrag, gehalten auf der 8. Jahresversammlung der Vereinigung der leitenden Verwaltungsbeamten von Krankenanstalten Deutschlands in Düsseldorf. Leipzig: Leineweber 1909. — [23] Der Stall. P. Sommerfeld, Handbuch der Milchkunde. S. 503. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1909. — [24] Die Milch in Gesetz und Rechtsprechung. Veröff. Ver. Säuglingsfürs. Regierungsbezirk Düsseldorf **1909**, H. 3. Berlin: K. Heymann. — [25] Milchgerinnung; zusammen mit *Engel*. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. **3**, 1. Hälfte, 405. Jena: G. Fischer 1909. — [26] Über Kindermilch. Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **21**, 129 (1904). Wiesbaden: J. F. Bergmann. — [27] Milchdrüse und Milch; zusammen mit *Sindler*. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. 2. Aufl. **4**, 751. Jena: G. Fischer 1926. — [28] Über Eselsmilch. Hoppe-Seylers Z. **1897**, H. 22/23, 258. — [29] Über den jetzigen Stand der Säuglingsernährung mit Milch und Milchpräparaten. Ther. Mh. **12**, 121 (1898). Berlin: Julius

Springer. — [30] Über den Gasstoffwechsel des Säuglings nach einigen einleitenden Versuchen mit Hilfe des von Zuntz und Oppenheimer modifizierten Respirationsapparates nach Regnault und Reiset; zusammen mit *Murschhauser* u. *C. Oppenheimer*. Biochem. Z. **14**, H. 5/6 (1908). — [31] Über Eichung und Zuverlässigkeit des von Zuntz und Oppenheimer modifizierten Respirationsapparates nach dem Prinzip von Regnault und Reiset; zusammen mit *Murschhauser*. Biochem. Z. **14**, H. 5/6 (1908). — [32] Über den Einfluß des Alters und der Größe auf den Gasstoffwechsel des Säuglings. Biochem. Z. **18**, H. 6 (1909). — [33] Der Grundumsatz und Nahrungsbedarf des Säuglings gemäß Untersuchungen des Gasstoffwechsels. Biochem. Z. **26**, H. 1/2 (1911). — [34] Über den Einfluß mäßiger Temperaturschwankungen der umgebenden Luft auf den respiratorischen Stoffwechsel des Säuglings. Biochem. Z. **31**, H. 1/2 (1911). — [35] Über den Einfluß des Schreiens auf den respiratorischen Stoffwechsel des Säuglings. Biochem. Z. **37**, H. 1/2 (1911). — [36] Über den Einfluß der vorangegangenen Ernährung auf den Stoffwechsel im Hunger. Biochem. Z. **53**, H. 4/5 (1913). — [37] Der Stoffwechsel des Säuglings im Hunger. Biochem. Z. **56**, H. 5/6 (1913). — [38] Der Stoffwechsel des Säuglings im Hunger. Biochem. Z. **58**, H. 6 (1914). — [39] The Influence of Activity on the Metabolism of the Child. Amer. J. Dis. Childr. **6**, 15—22 (1913). — [40] Über den respiratorischen Stoffwechsel des Säuglings. Dtsch. med. Wschr. **1911**, Nr 36. Leipzig: G. Thieme. — [41] Die Ökonomie im Stoff- und Kraftwechsel des Säuglings. Münch. med. Wschr. **1913**, Nr 6. München: J. F. Lehmann. — [42] Die Arbeitsleistung des Säuglings. Mschr. Kinderheilk. **12**, 47 (1913). Leipzig u. Wien: Friedr. Deuticke. — [43] Atrophie und respiratorischer Stoffwechsel. Kassowitz-Festschrift. Berlin: Julius Springer 1912. — [44] Studien über Säuglingssterblichkeit. Z. Hyg. **24**, 93 (1897). Leipzig: Veit & Co. — [45] Reichsversicherungsordnung und Säuglingsschutz. Z. Säuglgsschutz **1910**. Berlin: G. Stilke. — [46] Reichsversicherungsordnung und Säuglingsschutz. Z. soz. Med., Säuglgsfürs. u. Krankenhauswes. **5**, 299 (1910). Leipzig: F. C. W. Vogel. — [47] Zwei wichtige Fragen aus dem Gebiete der Säuglingsfürsorge. Z. Säuglgsfürs. **4**, 3 (1910). Leipzig: J. A. Barth. — [48] Die treibenden Kräfte. Ein Beitrag zur Frage des Geburtenrückganges. Z. Säuglgsfürs. **7**, 185 (1913). Leipzig: J. A. Barth. — [49] Die Frage des Geburtenrückganges. Z. Säuglgsfürs. 8 (1914). Leipzig: J. A. Barth. — [50] Die Kindersterblichkeit in den deutschen Fürstenhäusern im XIX. Jahrhundert und ihre Beeinflussung durch die Fortschritte der Hygiene. Jb. Nationalökon. u. Statistik **105**, 237 1915. Jena: G. Fischer. — [51] Weitere Mitteilung über die Kindersterblichkeit in den Fürstenhäusern in den ersten 3 Jahrzehnten des XX. Jahrhunderts. Jb. Nationalökon. u. Statistik **136** (1932). — [52] Über eine auffallende Altersverschiebung in der Lebensgefährdung der Säuglinge. Klin. Wschr. **6**, Nr 26 (1927). Berlin: Julius Springer. — [53] Sozialhygienische Erwägungen als Lesefrüchte statistischer Tabellen. Med. Welt **1**, Nr 30 (1927). Berlin: Nornen-Verlag. — [54] Über die Geburtenhäufigkeit, die Säuglingssterblichkeit nach dem Kriege. Dtsch. med. Wschr. **1920**, Nr 40. Leipzig: G. Thieme. — [55] Was mir die Düsseldorfer Altstadt erzählte. Z. Säuglgsschutz **1920**, Sept./Okt.-H., 401. Berlin: G. Stilke. — [56] Das Gesetz betr. die öffentliche Krüppelfürsorge vom 6. V. 1920. Dtsch. med. Wschr. **1920**, Nr 29. Leipzig: G. Thieme. — [57] Die öffentliche Krüppelfürsorge; das preußische Gesetz vom 6. V. 1920 nebst den Ausführungsbestimmungen. Berlin: K. Heymann 1920. — [58] Über Errichtung und Einrichtung von Säuglingskrankenanstalten. Arch. Kinderheilk. **33**, 177 (1902). Stuttgart: Ferd. Enke. — [59] Über Häufung und Ursache des Todes bei der Anstaltsbehandlung kranker Säuglinge. Arch. Kinderheilk. **33** (1902). Stuttgart: Ferd. Enke. — [60] Über die Fürsorge für kranke Säuglinge unter besonderer Berücksichtigung des neuen Dresdener Säuglingsheimes. Arch. Kinderheilk. **43**, 1 (1906). Stuttgart: Ferd. Enke. — [61] Erfahrungen und

Gedanken über Anstaltsbehandlung der Säuglinge. Mschr. Kinderheilk. **11**, 545 (1913). Leipzig u. Wien: Fr. Deuticke. — [62] Die Entwicklung der Versorgung kranker Säuglinge in Anstalten. Erg. inn. Med. **24**, 188 (1923). Berlin: Julius Springer. — [63] Die Übertragungsart ansteckender Krankheiten im Krankenhause, zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Infektionskrankheiten. Mschr. öff. Gesdh.pfl. **1912**. Braunschweig: Vieweg & Sohn. — [64] Die Verhütung der Übertragung akuter Infektionskrankheiten im Krankenhaus. Beitr. Klin. Inf.krkh. **1**, 17 (1912). Würzburg: K. Kabitzsch. — [65] Die Anstaltsversorgung von Kindern. Vortrag in einem vom Völkerbund und der Medizinischen Fakultät Paris veranstalteten Fortbildungskurs. Z. ges. Krankenhauswes. **23**, H. 11/12 (1927). Berlin: Julius Springer. — [66] Über die Versorgung infektionskranker Kinder. Mschr. Kinderheilk. **41** (1926) (Kongreß der Kinderärzte in Hamburg). — [67] Tuberkulose. v. Pfaundler-Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 1. Aufl. **1**, 952. Leipzig: F. C. W. Vogel 1906. — [68] Vergiftungen. v. Pfaundler-Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 1. Aufl. **2**, 280. Leipzig: F. C. W. Vogel 1906. — [69] Ernährung des Stoffwechsels des Kindes jenseits des ersten Lebensjahres. v. Pfaundler-Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 2. Aufl. **1**, 248. Leipzig: F. C. W. Vogel 1910. — [70] Tuberkulose. v. Pfaundler-Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 2. Aufl. **2**, 488. Leipzig: F. C. W. Vogel 1910. — [71] Die allgemeine Prophylaxe und Therapie der Kinderkrankheiten. v. Pfaundler-Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 3. Aufl. **1**, 92. Leipzig: F. C. W. Vogel 1923. — [72] Säuglings-, Kleinkinder- und Schulkinderfürsorge. v. Pfaundler-Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 3. Aufl. **1**, 191. Leipzig: F. C. W. Vogel 1923. — [73] Scharlach. v. Pfaundler-Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde; zusammen mit *S. Meyer*. 3. Aufl. **2**, 81. Leipzig: F. C. W. Vogel 1923. — [74] Der Scharlach; zusammen mit *Hottinger*. v. Pfaundler-Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 4. Aufl. **2**, 91 (1931). — [75] Allgemeine Prophylaxe und Therapie der Kinderkrankheiten. v. Pfaundler-Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 4. Aufl. **1**, 119. Leipzig: F. C. W. Vogel 1931. — [76] Fettsucht und Magersucht. v. Pfaundler-Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 4. Aufl. **1**, 712. Leipzig: F. C. W. Vogel 1931. — [77] Die Pflege des Kindes in den zwei ersten Lebensjahren. Veröffentlichung des Deutschen Vereins für Volkshygiene. 5. Aufl. **1912**. — [78] Der Philosoph Favorinus als Vorkämpfer für die natürliche Säuglingsernährung. Mschr. Kinderheilk. **9**, Nr 4 (1910). Leipzig u. Wien: Fr. Deuticke. — [79] Die Kämpfe Julius Cäsars an der Aisne im jetzigen Gefechtsbereich sächsischer Truppen. Leipzig: F. C. W. Vogel 1916. — [80] Die Entstehung der Tuberkulose im Säuglingsalter. Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **22**, 113 (1905). Wiesbaden: J. F. Bergmann. — [81] Zur Frage der Entstehung der Lungentuberkulose; zusammen mit *St. Engel*. Dtsch. med. Wschr. **1906**, Nr 27. Leipzig: G. Thieme. — [82] Über Tuberkulose im frühen Kindesalter. Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **19**, 33 (1902). Wiesbaden: J. F. Bergmann. — [83] Über die Entstehung der Tuberkulose im frühen Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **43**, 99 (1906). Stuttgart: Ferd. Enke. — [84] Die Sachverständigenkonferenz der Hygienesektion des Völkerbundes betr. die Calmettesche Tuberkuloseschutzimpfung (Paris 15. bis 18. X. 1928). Dtsch. med. Wschr. **45** (1928).

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.)

Gasstoffwechseluntersuchungen bei Neugeborenen und Frühgeborenen.

Von

A. Schlossmann† und H. Murschhauser†.

(Mitgeteilt von *A. Eckstein.*)

Die Untersuchungen *Schlossmanns* und *Murschhausers* über den Gasstoffwechsel des Säuglings gehören auch heute noch zu den Grundlagen der Physiologie des Säuglingsalters. 1908 veröffentlichten sie zusammen mit *C. Oppenheimer* ihre Untersuchungen über den Gasstoffwechsel des Säuglings mit Hilfe des von *Zuntz* und *Oppenheimer* modifizierten Respirationsapparates nach *Regnault* und *Reiset*. Es waren dies die ersten Untersuchungen, bei denen, abgesehen von einigen Versuchen von *Mensi* und *Scherer*, CO_2 und gleichzeitig O_2 bei den Gasstoffwechseluntersuchungen am Menschen bestimmt wurden. In zahlreichen Versuchen konnten sie die Genauigkeit ihrer langfristigen Versuche beweisen und auf die bei derartigen Untersuchungen möglichen Fehlerquellen hindeuten.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf gesunde Säuglinge und solche mit Ernährungsstörungen, ferner auf den Einfluß des Hungers, der vorausgegangenen Ernährung und des Schreiens. Vergleichende Untersuchungen an Kindern mit annähernd gleichem Gewicht aber verschiedenem Alter (gesunde und dystrophe Kinder) ergaben, daß die CO_2-Produktion und der O_2-Verbrauch unabhängig vom Alter, einzig und allein von der Oberfläche abhängt. Sie fanden dabei, daß der Säugling bei Ruhe und Hunger pro qm Oberfläche etwa 12 g CO_2 liefert und 11 g O_2 verbraucht. Bei Unruhe dagegen ergab sich ein starker Anstieg der CO_2-Produktion und des O_2-Verbrauches. Die Untersuchungen über den Einfluß der Temperaturen auf den Grundumsatz ergaben, daß auch erhebliche Temperaturunterschiede der Umgebung (16,3—23,3° [also 7°]) keinen meßbaren Einfluß auf den respiratorischen Stoffwechsel ausübten. Dagegen beobachteten sie auch hier, daß schon geringfügige Bewegungen in beträchtlichem Maße die CO_2-Produktion und den O_2-Verbrauch steigerten.

Die technischen Schwierigkeiten der Gasstoffwechseluntersuchungen brachten es mit sich, daß diese Untersuchungen im Jahre 1914 einen vorläufigen Abschluß fanden. Im Jahre 1927 wurden sie aber erneut

Tabelle 1

Fall	Untersuchung am	Normal- oder Frühgeburt	Gewicht des Kindes in g	Temperatur im Rectum		K
				vorher	nachher	
1. E. . .	20. V. 1927	Normal	3750	—	36,4°	
2. W. .	28. V. 1927	„	3730	36,7°	37,1°	
3. W. .	31. V. 1927	„	3640	35,9°	36,4°	
4. L. . .	10. VI. 1927	„	3120	35,8°	36,5°	
5. Sch. .	13. VI. 1927	„	3220	36,5°	37,0°	
6. G. .	5. VIII. 1927	„	3750	36,3°	36,7°	
7. Sch. .	26. X. 1927	„	3255	—	—	
8. M. . .	22. VI. 1927	Frühgeburt etwa 1 Monat alt	2560	37,2°	36,6°	
9. H. . .	28. VI. 1927	Frühgeburt	980	35,2°	28,5°	
10. G. .	1. VII. 1927	„	1980	35,2°	34,9°	

von *Schlossmann* und *Murschhauser* in Angriff genommen. Es sollten dabei noch die Lücken ausgefüllt werden, die den Gasstoffwechsel Neugeborener und Frühgeborener betrafen. So wurden mit der schon früher beschriebenen Technik Untersuchungen an 10 Neugeborenen und Frühgeborenen angestellt, die eine Reihe neuer Beobachtungen ergaben und die auch die von *Talbot* 1922 veröffentlichten Untersuchungen bei Frühgeborenen bestätigen sollten. *Talbot* fand nämlich bei 22 Frühgeborenen zwischen 3 Tagen und 3 Monaten gegen seine theoretische Überlegung, die bei Berücksichtigung der größeren Körperoberfläche der Frühgeborenen eine größere Verbrennung erwarten ließ, auffallend niedrige Werte für den Grundumsatz. Die Verbrennung betrug 597,3 Calorien in 24 Stunden. Er schloß daraus, daß das *Rubner*sche Gesetz der Beziehung zwischen Wärmehaushalt, Körpergewicht und Oberfläche keine Gültigkeit hat. Untersuchungen bei Neugeborenen wurden von *Benedict* und *Talbot* außerdem schon 1915 angestellt. Sie ergaben ebenfalls niedrige Werte (612 Calorien pro qm Oberfläche).

Die Untersuchungen sollten in diesem Jahre fortgesetzt werden, doch war dies infolge der Erkrankung *Schlossmanns* nicht mehr möglich. Seinem Wunsche, die 1927 gewonnenen Versuche zu veröffentlichen, komme ich nach, zumal wenige Wochen nach seinem Ableben sein Mitarbeiter *Murschhauser* ebenfalls an den Folgen einer Operation starb.

Die Untersuchungen erstrecken sich auf 7 normale Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von 3120—3750 g, sowie auf 2 Frühgeborene mit

Tabelle 1.

kg und Stunde		R.Q.	ccm O_2 pro Minute	Cal. pro 24 Stunden	Cal. pro 24 Stunden und kg	Bemerkungen
O_2	g O_2					
03	0,764	0,767	33,4	214	57	Wiederholtes Erbrechen von Fruchtwasser
35	0,696	0,822	30,4	209	56	desgl.
47	0,636	0,855	27,0	188	52	desgl.
38	0,766	0,831	27,8	194	62	Nur einmal erbrochen, ruhig
78	0,699	0,812	26,2	181	56	desgl.
55	0,639	0,862	28,0	195	52	Spontane Geburt
04	0,605	0,849	23,0	160	49	—
50	0,748	0,926	27,7	158	62	Vor und während der Untersuchung im Abstand von 3 Stunden je 60 g Frauenmilch, sehr ruhig, kein Erbrechen
79	0,539	0,852	6,2	43	44	In Watte gewickelt, keine Wärmeflasche, ruhig, kein Erbrechen
4	0,551	0,891	12,7	88	45	In Watte gewickelt, keine Wärmeflasche, sehr ruhig, kein Erbrechen

einem Gewicht von 980 g und 1980 g, die wenige Stunden nach der Entbindung und vor der ersten Nahrungsaufnahme beobachtet wurden. Dazu kommt noch 1 Frühgeborenes von 2560 g, das schon 1 Monat alt war und außerdem vor und während der Untersuchung je 60 g Frauenmilch erhielt. Dieser letztere Versuch fällt eigentlich aus der Beobachtungsreihe heraus, soll aber der Vollständigkeit halber mit angeführt werden.

Die Untersuchungsergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Die gewonnenen Ergebnisse haben insofern eine besondere Bedeutung, als in der Zwischenzeit *Schadow* mit dem Säuglingsrespirationsapparat von *Kestner* nach dem Prinzip von *Benedict* ebenfalls (1930 und 1932) Untersuchungen an Neugeborenen und Frühgeborenen angestellt hat. Dabei handelt es sich um kurzfristige Untersuchungen mit einer Dauer von 1—2 Stunden, während die Untersuchungen von *Schlossmann* und *Murschhauser* 5—8 Stunden (durchschnittlich 6,2 Stunden) betrugen. Die Versuchsergebnisse zeigen eine weitgehende Übereinstimmung. So betrug der Sauerstoffverbrauch der Neugeborenen pro Minute bei *Schlossmann* und *Murschhauser* zwischen 23,0 und 33,4 ccm (durchschnittlich 27,9 ccm), bei *Schadow* zwischen 22,6 und 26,4 ccm. Die geringen Differenzen können durch die verschieden lange Dauer der Versuche bedingt sein. Der respiratorische Quotient war bei *Schlossmann* und *Murschhauser* zwischen 0,767 und 0,849 (durchschnittlich 0,828) bei *Schadow* 0,82 und 0,93 (durchschnittlich 0,87). Die weiteren Untersuchungen *Schadows* an Frühgeborenen betreffen Kinder, die 2 bis

4 Wochen alt waren und die zum größten Teil ihr Geburtsgewicht überschritten hatten. Er fand bei der Grundumsatzbestimmung, ebenfalls wie *Talbot*, auffallend niedrige Werte. Die von *Schlossmann* und *Murschhauser* untersuchten Frühgeborenen (Fall 9 und 10) wurden unmittelbar nach der Geburt untersucht und ergaben Werte, die den Werten *Schadows* bei den Frühgeborenen mit der unteren Gewichtsgrenze (bis 1840 g) entsprachen. Fall 8 (1 Monat alte Frühgeburt) ergab allerdings einen höheren Wert, der bei Berücksichtigung der 6stündigen Versuchsdauer nicht nur durch die Zufuhr von 2 mal je 60 g Frauenmilch vor und während der Untersuchung bedingt sein kann. Dieses Frühgeborene verhielt sich in seinem Grundumsatz wie ein normales Neugeborenes.

Eine Erklärung für den abnorm niedrigen Grundumsatz bei den Versuchen *Schlossmanns* und *Murschhausers* finden wir in dem Verhalten der Körpertemperatur, die bei Fall 9 eine Senkung von 7,2° aufwies und 28,5° am Schlusse des Versuches ergab. Bei Fall 10 war die Körpertemperatur schon zu Beginn sehr niedrig (35,9°) und sank dann weiter auf 34,9°. Bei den Untersuchungen von *Schadow* wurden die Körpertemperaturen der Frühgeborenen leider nicht angegeben, sondern nur mitgeteilt, daß die Körpertemperatur geringe Schwankungen von 0,2° während der Versuche zeigten. In einer weiteren Anmerkung betont er, daß Stoffwechselsteigerungen durch chemische Wärmeregulation bei Frühgeborenen sehr erheblich sein können und verweist auf eine spätere Mitteilung.

Der herabgesetzte Grundumsatz bei Frühgeborenen und der Zusammenhang mit den Änderungen der Körpertemperatur bei den Beobachtungen von *Schlossmann* und *Murschhauser* findet eine befriedigende Erklärung in dem Verhalten der Kinder. Nach den Versuchsprotokollen waren beide Kinder sehr ruhig, wie dies ja bei Frühgeborenen nach der Entbindung häufig der Fall ist. In den früheren Untersuchungen konnten aber *Schlossmann* und *Murschhauser* nachweisen, daß Bewegungen bzw. Unruhe, Schreien usw. eine wesentliche Steigerung des Grundumsatzes bei den Säuglingen hervorrufen. Diese reflektorische Abwehr- und Kältereaktion fiel aber bei beiden Kindern aus. Dazu kommt das fast völlige Fehlen des subcutanen Fettpolsters und die Besonderheiten der peripheren Blutversorgung, auf die an anderer Stelle[1] eingegangen werden wird, die eine vermehrte Wärmeabgabe bedingen. Bei den Frühgeborenen stellt sich im Anschluß an die Geburt der Stoffwechsel offenbar auf eine Vita minima ein, wie dies *Eckstein* und *Paffrath* mit der elektrokardiographischen Untersuchung der Herztätigkeit nachweisen konnten (1928). Sie fanden damals, daß die Herzaktion, bis zu einem gewissen Grade auch die Atmung, beim Sinken der Körpertemperatur dem *van 't Hoff*schen Gesetz entspricht und sahen in diesem Verhalten eine ge-

[1] Siehe Seite 317.

steigerte Anpassungsfähigkeit an die besonderen Lebensbedingungen. Die Gasstoffwechseluntersuchungen von *Schlossmann* und *Murschhauser* haben diese Ansicht bestätigt.

Fall E., männlich, geboren 20. V. 1927 morgens 5 Uhr 15 Minuten.
20. V. 1927:

Gewicht des Kindes		*Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges*		*Dauer des Versuchs*
vorher	nachher	vorher	nachher	
3750 g	3670 g	2120 g	2150 g	7 Stunden

Ernährung: —

Anfangswerte . . . . . Temperatur 21,8° Barom. corr. 761,9 mm Hg
Endwerte . . . . . „ 21,75° „ „ 759,0 „ „
Anfangswerte . Manom. —0,05 Thermobac. —0,05 Hygrom. — 8,7 mm
Endwerte . . . „ +7,00 „ —4,85 „ —17,3 „
Anfangsvolumen: 200,005 l bei Barom. corr. 753,1 mm Hg u. 21,8° = 183,500 l (0° u. 760 mm).
Endvolumen: 200,005 l bei Barom. corr. 743,8 mm Hg u. 21,8° = 181,233 l (0° u. 760 mm).

Analysen.

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 . .	0,3%	0,18%	0,06%
O_2 . .	20,95%	20,09%	99,02%
N_2 . .	79,02%	79,73%	0,92%
	100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . . 38,443 l bei 0° und 760 mm
Nachher vorhanden . . . . 36,410 l
2,033 l

I.

Anfangsgewicht der Gasometer . . . . . 4768 g bei 761,9 mm Hg und 21,8°
Endgewicht der Gasometer . . . . . 13690 g „ 759,8 „ „ „ 21,8°

II.

Anfangsgewicht der Gasometer . . . . . 4207 g bei 759,8 mm Hg und 21,8°
Endgewicht der Gasometer . . . . . 8676 g „ 759,8 „ „ „ 21,8°
Zugeführt . . . . . 12,129 l bei 0° und 760 mm
Davon ab N_2 in O_2 . . . . . 0,111 l
„ „ CO_2 in O_2 . . . . 0,007 l
Dazu . . . . . 2,033 l

Nettosauerstoffverbrauch 14,043 l = 20,067 g.
Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Stunde 0,764 g.

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden . . 0,055 l Aus Lauge . . . . . 10,694 l = 20,566 g
Nachher vorhanden . 0,326 l Gesamt-CO_2-Produktion . 10,767 l = 21,097 g
0,271 l

Kohlensäure pro Kilogramm und Stunde 0,803 g; respiratorischer Quotient 0,767.

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . 145,003 l N_2 aus O_2 . . 0,111 l
Nachher vorhanden . . . 144,497 l Differenz . . . 0,617 l
0,506 l

Fall W., weiblich, geboren 28. V. 1927 morgens 4 Uhr 30 Minuten.

28. V. 1927:

Gewicht des Kindes		*Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges*		*Dauer des Versuchs*
vorher	nachher	vorher	nachher	
3730 g	3670 g	2590 g	2650 g	7 Stunden

Ernährung: —

Anfangswerte . . . . . Temperatur 22,5° Barom. corr. 753,9 mm Hg
Endwerte . . . . . „ 22,4° „ „ 754,4 „ „

Anfangswerte . Manom. —0,05 Thermobar. 0,00 Hygrom. 9,9 mm
Endwerte . . . „ +3,60 „ —1,60 „ 17,8 „

Anfangsvolumen: 199,555 l bei Barom. corr. 743,95 mm u. 22,5° = 180,437 l bei 0° u. 760 mm.

Endvolumen: 199,555 l bei Barom. corr. 738,5 mm u. 22,4° = 179,179 l bei 0° u. 760 mm.

Analysen

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 . . .	0,07%	0,14%	0,06%
O_2 . .	20,86%	19,82%	99,02%
N_2 . .	79,07%	80,04%	0,92%
	100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . . 37,639 l
Nachher vorhanden . . . . . 35,513 l
2,126 l

I.

Anfangsgewicht des Gasometers . . . . . 4397 g bei 22,3° und 753,9 mm Hg
Endgewicht des Gasometers . . . . . 13788 g „ 22,3° „ 753,9 „ „

II.

Anfangsgewicht des Gasometers . . . . . 4480 g bei 754,2 mm Hg und 22,4°
Endgewicht des Gasometers . . . . . 7068 g „ 754,2 „ „ „ 22,4°

Zugeführt . . . . . 10,713 l bei 0° und 760 mm Hg
Davon ab N_2 in O_2 . . . . . 0,098 l
„ „ CO_2 in O_2 . . . . . 0,010 l
Dazu . . . . . 2,126 l

Nettosauerstoffverbrauch 12,734 l = 18,197 g.

Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Stunde 0,696 g.

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden . . 0,126 l
Nachher vorhanden . 0,251 l
0,125 l

Aus Lauge . . . . . 10,3405 l = 20,278 g
Gesamt-CO_2-Produktion . 10,4650 l = 20,505 g

Kohlensäure pro Kilogramm und Stunde 0,785; respiratorischer Quotient 0,822.

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . 142,673 l
Nachher vorhanden . . . 143,416 l
+ 0,743 l

N_2 aus O_2 . . 0,098 l
Differenz . . +0,645 l

Fall W., männlich, geboren am 31. V. 1927 morgens 3 Uhr 20 Minuten.
31. V. 1927:

Gewicht des Kindes		*Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges*		*Dauer des Versuchs*
vorher	nachher	vorher	nachher	
3640 g	3550 g	2530 g	2600 g	7 Stunden

Ernährung: —

Anfangswerte	Temperatur	22,2°	Barom. corr.	749,3 mm Hg
Endwerte	„	22,4°	„	„ 750,1 „ „
Anfangswerte .	Manom.	—0,05	Thermobar.	+0,13	Hygrom. 15,9 mm
Endwerte . . .	„	+6,03	„	+2,00	„ 19,3 „

Anfangsvolumen: 199,705 l bei 22,2° u. 733,25 mm = 178,148 l (0° u. 760 mm)
Endvolumen: 199,705 l „ 22,4° „ 734,80 „ = 178,420 l (0° „ 760 „)

Analysen

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 . .	0,03%	0,11%	0,06%
O_2 . .	20,95%	20,69%	99,02%
N_2 . .	79,02%	79,20%	0,92%
	100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden	37,322 l
Nachher vorhanden	36,914 l
	0,408 l

I.

Anfangsgewicht d. Gasometers	4298 g	bei 749,2 mm Hg	und	22,4°
Endgewicht d. Gasometers	13610 g	„ 749,2 „	„ „	22,4°

II.

Anfangsgewicht des Gasometers	4473 g	bei 750,2 mm Hg	und	22,4°
Endgewicht des Gasometers.	7596 g	„ 750,2 „	„ „	22,4°

Zugeführt	11,050 l (0° und 760 mm Hg)
Davon ab N_2 in O_2	0,101 l
„ „ CO_2 in O_2	0,007 l
Dazu	0,408 l

Nettosauerstoffverbrauch 16,219 g = 11,350 l.
Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Stunde 0,636 g.

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden . .	0,053 l	Aus Lauge	18,754 g = 9,571 l
Nachher vorhanden .	0,196 l	Gesamt-CO_2-Produktion . .	19,039 g = 9,714 l
	0,143 l		

Kohlensäure pro Kilogramm und Stunde 0,747 g; respiratorischer Quotient 0,855.

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden	140,774 l	N_2 in O_2 . . .	0,101 l
Nachher vorhanden . . .	141,306 l	Differenz . .	+0,431 l
	+0,532 l		

Fall L., männlich, geboren 10. VI. 1927 morgens 4 Uhr 30 Minuten.
10. VI. 1927:

Gewicht des Kindes		*Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges*		*Dauer des Versuchs*
vorher	nachher	vorher	nachher	
3120 g	3090 g	2490 g	2600 g	6 Stunden 15 Min.

Ernährung: —

Anfangswerte . . . . . Temperatur 22,7° Barom. corr. 757,7 mm Hg
Endwerte . . . . . „ 22,4° „ „ 756,0 „ „

Anfangswerte . Manom. —0,04 Thermobar. +0,18 Hygrom. 10,4 mm
Endwerte . . „ +4,85 „ +2,40 „ 19,3 „

Anfangsvolumen: 200,265 l bei 747,1 mm u. 22,7° = 181,729 l (0° u. 760 mm)
Endvolumen: 200,265 l „ 739,1 „ „ 22,4° = 179,964 l (0° „ 760 „)

Analysen

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 . .	0,03%	0,11%	0,06%
O_2 . .	20,95%	19,83%	99,02%
N_2 . .	79,02%	80,06%	0,92%
	100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . . 38,072 l
Nachher vorhanden . . . . . 35,686 l
2,386 l

Anfangsgewicht des Gasometers . . . . 4815 g bei 757,8 mm Hg und 22,4°
Endgewicht des Gasometers . . . . . 13829 g „ 757,8 „ „ „ 22,4°

Zugeführt . . . . . 8,101 l bei 0° und 760 mm Hg
Davon ab N_2 in O_2 . . . . 0,074 l
„ „ CO_2 in O_2 . . . 0,005 l
Dazu . . . . . 2,386 l

Nettosauerstoffverbrauch 14,873 g.
Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Stunde 0,766 g.

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden . . 0,054 l
Nachher vorhanden . 0,197 l
0,143 l

Aus Lauge . . . . . 16,948 g = 8,649 l
Gesamt-CO_2-Produktion . . 17,230 g = 8,792 l

Kohlensäure pro Kilogramm und Stunde 0,888 g; respiratorischer Quotient 0,831.

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . 143,603 l
Nachher vorhanden . . 144,080 l
+0,477 l

N_2 aus O_2 . . . 0,074 l
Differenz . . . +0,403 l

Fall Sch., weiblich, geboren 13. VI. 1927 morgens 1 Uhr 20 Minuten.
13. VI. 1927:

Gewicht des Kindes		*Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges*		*Dauer des Versuchs*
vorher	nachher	vorher	nachher	
3220 g	3200 g	2450 g	2470 g	6 Stunden

Ernährung: —

Anfangswerte . . . . . Temperatur 22,3° Barom. corr. 757,3 mm Hg
Endwerte . . . . . „ 22,5° „ „ 757,2 „ „

Anfangswerte . Manom. —0,02 Thermobar. +0,18 Hygrom. 12,9 mm
Endwerte . . . „ +4,80 „ +2,40 „ 18,6 „

Anfangsvolumen: 200,205 l bei 744,2 mm Hg u. 22,3° = 181,212 l (0° u. 760 mm)
Endvolumen: 200,205 l „ 741,0 „ „ „ 22,5° = 180,304 l (0° „ 760 „)

Analysen

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 . .	0,03%	0,12%	0,06%
O_2 . .	20,95%	20,38%	99,02%
N_2 . .	79,02%	79,50%	0,92%
	100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . . 37,964 l
Nachher vorhanden . . . . . 36,746 l
1,218 l

Anfangsgewicht des Gasometers . . . . . 4462 g bei 757,3 mm Hg und 22,4°
Endgewicht des Gasometers . . . . . 13721 g „ 757,3 „ „ „ 22,4°

Zugeführt . . . . . 8,315 l bei 0° und 760 mm Hg
Davon ab N_2 in O_2 . . . . . 0,076 l
„ „ CO_2 in O_2 . . . . . 0,005 l
Dazu . . . . . 1,218 l

Nettosauerstoffverbrauch 9,452 l = 13,507 g.
Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Stunde 0,699 g.

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden . . 0,054 l Aus Lauge . . . . . 14,722 g = 7,513 l
Nachher vorhanden . 0,216 l Gesamt-CO_2-Produktion . 7,675 l = 15,042 g
0,162 l

Kohlensäure pro Kilogramm und Stunde 0,778 g; respiratorischer Quotient 0,812.

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . 143,200 l N_2 aus O_2 . . 0,076 l
Nachher vorhanden . . . 143,343 l Differenz . . +0,067 l
+0,143 l

Fall G., männlich, geboren 5. VIII. 1927 morgens 6 Uhr.

5. VIII. 1927:

Gewicht des Kindes		*Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges*		*Dauer des Versuchs*
vorher	nachher	vorher	nachher	
3750 g	3730 g	2450 g	2530 g	5 Stunden

Ernährung: —

Anfangswerte . . . . . Temperatur 22,5° Barom. corr. 757,7 mm Hg
Endwerte . . . . . „ 22,6° „ „ 755,6 „ „

Anfangswerte . . Manom. —0,03 Thermobar. +0,14 Hygrom. 15,8 mm
Endwerte . . . „ +3,44 „ +4,60 „ 19,4 „

Anfangsvolumen: 200,175 l bei 741,7 mm u. 22,5° = 180,454 l (0° u. 760 mm)
Endvolumen: 200,175 l „ 735,06 „ „ 22,6° = 178,784 l (0° „ 760 „)

Analysen

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 . .	0,03%	0,13%	0,06%
O_2 . .	20,95%	20,09%	99,02%
N_2 . .	79,02%	79,78%	0,92%
	100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . . 37,805 l
Nachher vorhanden . . . . . 35,910 l
1,895 l

Anfangsgewicht des Gasometers . . . . . 4379 g bei 756,8 mm Hg und 22,4°
Endgewicht des Gasometers . . . . . 11683 g „ 756,8 „ „ „ 22,4°

Zugeführt . . . . . 6,555 l (0° und 760 mm)
Davon ab CO_2 in O_2 . . . . . 0,004 l
„ „ N_2 in O_2 . . . . . 0,060 l
Dazu . . . . . 1,895 l

Nettosauerstoffverbrauch 8,386 l = 11,983 g.
Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Stunde 0,639 g.

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden . . 0,054 l Aus Lauge . . . . . 13,814 g
Nachher vorhanden . 0,232 l Gesamt-CO_2-Produktion . . 14,163 g = 7,228 l
0,178 l

Kohlensäure pro Kilogramm und Stunde 0,755 g; respiratorischer Quotient 0,862.

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . 142,597 l N_2 aus O_2 . . 0,060 l
Nachher vorhanden . . . 142,633 l Differenz . . —0,024 l
+0,036 l

Fall Sch., Neugeborenes.

26. X. 1927:

Gewicht des Kindes	*Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges*	*Dauer des Versuches*
3255 g	2565 g	5 Stunden

Ernährung: —

Anfangswerte . . . . . Temperatur 20,8° Barom. corr. 744,8 mm Hg
Endwerte . . . . . „ 24,4° „ „ 742,5 „ „

Anfangswerte . Manom. +0,26 Thermobar. +0,26 Hygrom. 11,5 mm
Endwerte . . . „ +5,05 „ +5,05 „ 15,9 „

Anfangsvolumen: 200,055 l bei 733,5 mm u. 20,8° = 179,388 l (0° u. 760 mm)
Endvolumen: 200,055 l „ 731,7 „ „ 24,4° = 176,775 l (0° „ 760 „)

Analysen

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 . .	0,07%	0,16%	0,06%
O_2 . .	20,86%	20,47%	97,41%
N_2 . .	79,07%	79,37%	2,53%
	100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . . 37,420 l
Nachher vorhanden . . . . . 36,186 l
1,234 l

Sauerstoff zugeführt . . . . . 5,803 l bei 0° und 760 mm
Davon ab N_2 in O_2 . . . . . 0,146 l
„ „ CO_2 in O_2 . . . . . 0,003 l
Dazu . . . . . 1,234 l

Nettosauerstoffverbrauch 6,886 l = 9,840 g.
Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Stunde 0,605 g.

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden . . 0,125 l Aus Lauge . . . . . 11,144 g = 5,688 l
Nachher vorhanden . 0,282 l Gesamt-CO_2-Produktion . . 11,453 g
0,157 l

Kohlensäure pro Kilogramm und Stunde 0,704 g; respiratorischer Quotient 0,849.

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . 141,840 l N_2 aus O_2 . . 0,146 l
Nachher vorhanden . . . 140,306 l Differenz . . —1,680 l
— 1,534 l

Fall M., weiblich, geboren 23. V. 1927, Frühgeburt (4 Wochen).
22. VI. 1927:

Gewicht des Kindes		*Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges*		*Dauer des Versuchs*
vorher	nachher	vorher	nachher	
2560 g	2540 g	2550 g	2650 g	6 Stunden

Ernährung: Um 5 Uhr und 8 Uhr je 60 ccm Frauenmilch.

Anfangswerte . . . . . Temperatur 22,1° Barom. corr. 760,4 mm Hg
Endwerte . . . . . „ 22,0° „ „ 760,4 „ „

Anfangswerte . Manom. —0,04 Thermobar. +0,17 Hygrom. 11,82 mm
Endwerte . . . „ +2,33 „ +0,20 „ 18,20 „

Anfangsvolumen: 201,265 l bei 748,4 mm Hg u. 22,1° = 183,329 l (0° u. 760 mm)
Endvolumen: 201,265 l „ 744,3 „ „ „ 22,0° = 182,463 l (0° „ 760 „)

Analysen

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 . .	0,03%	0,13%	0,06%
O_2 . .	20,95%	20,38%	99,02%
N_2 . .	79,02%	79,49%	0,92%
	100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . . 38,407 l
Nachher vorhanden . . . . . 37,186 l
1,221 l

Anfangsgewicht des Gasometers . . . . 4500 g bei 760,4 mm Hg und 22,0°
Endgewicht des Gasometers . . . . . 12124 g „ 760,4 „ „ „ 22,0°

Zugeführt . . . . . 6,890 l bei 0° und 760 mm
Davon ab CO_2 in O_2 . . . . . 0,003 l
„ „ N_2 in O_2 . . . . . 0,063 l
Dazu . . . . . 1,221 l

Nettosauerstoffverbrauch 8,043 l = 11,494 g.
Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Stunde 0,748 g.

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden . . 0,055 l Aus Lauge . . . . . 14,237 g = 7,266 l
Nachher vorhanden . 0,237 l Gesamt-CO_2-Produktion . 7,449 l = 14,597 g
0,182 l

Kohlensäure pro Kilogramm und Stunde 0,950 g; respiratorischer Quotient 0,926.

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . 144,867 l N_2 aus O_2 . . 0,063 l
Nachher vorhanden . . . 145,036 l Differenz . . +0,106 l
+0,169 l

Fall H., männlich, Frühgeburt, neugeboren.
28. VI. 1927:

Gewicht des Kindes		*Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges*		*Dauer des Versuchs*
vorher	nachher	vorher	nachher	
980 g	960 g	2000 g	2030 g	8 Stunden

Ernährung: 4 ccm Frauenmilch.

Anfangswerte	Temperatur 22,20°	Barom. corr.	755,5 mm Hg
Endwerte	„ 21,85°	„ „	755,7 „ „
Anfangswerte .	Manom. —0,02	Thermobar. +0,20	Hygrom. 9,75 mm
Endwerte . .	„ +8,17	„ +0,68	„ 16,90 „

Anfangsvolumen: 203,395 l bei 745,6 mm u. 22,20° = 184,509 l (0° u. 760 mm)
Endvolumen: 203,395 l „ 746,2 „ „ 21,85° = 184,879 l (0° „ 760 „)

Analysen

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 . .	0,03%	0,04%	0,06%
O_2 . .	20,95%	21,20%	99,02%
N_2 . .	79,02%	78,75%	0,92%
	100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden	38,655 l
Nachher vorhanden	39,195 l
	0,540 l

Anfangsgewicht des Gasometers . . . . . 4881 g bei 755,5 mm Hg und 21,9°
Endgewicht des Gasometers . . . . . 8812 g „ 755,5 „ „ „ 21,9°

Zugeführt	3,531 l (0° und 760 mm)
Davon ab N_2 in O_2	0,032 l
„ „ CO_2 in O_2	0,002 l
„ „	0,540 l

Nettosauerstoffverbrauch 2,956 l = 4,224 g; Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Stunde 0,539 g.

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden . .	0,055 l	Aus Lauge	4,901 g
Nachher vorhanden .	0,074 l	Gesamt-CO_2-Produktion. . .	4,939 g = 2,520 l
	0,019 l		

Kohlensäure pro Kilogramm und Stunde 0,629 g; respiratorischer Quotient 0,852.

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . .	145,800 l	N_2 aus O_2 . .	0,032 l
Nachher vorhanden . . .	145,613 l	Differenz . .	—0,219 l
	— 0,187 l		

Fall G., weiblich, geboren 1. VII. 1927, morgens 3 Uhr, Frühgeburt.

1. VII. 1927:

Gewicht des Kindes		*Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges*		*Dauer des Versuchs*
vorher	nachher	vorher	nachher	
1980 g	1980 g	2650 g	2670 g	5 Stunden

Anfangswerte . . . . . Temperatur 22,15° Barom. corr. 747,1 mm Hg
Endwerte . . . . . „ 22,10° „ „ 747,1 „ „

Anfangswerte . Manom. —0,04 Thermobar. +0,09 Hygrom. 14,0 mm
Endwerte . . . „ +7,67 „ —1,67 „ 18,3 „

Anfangsvolumen: 201,745 l bei 732,91 mm u. 22,15° = 179,925 l (0° u. 760 mm)
Endvolumen: 201,745 l „ 737,65 „ „ 22,1° = 180,842 l (0° „ 760 „)

Analysen

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 . .	0,07%	0,10%	0,06%
O_2 . .	20,86%	21,11%	99,02%
N_2 . .	79,07%	78,79%	0,92%
	100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . . 37,532 l
Nachher vorhanden . . . . . 38,176 l
0,644 l

Anfangsgewicht des Gasometers . . . . . 4765 g bei 747,5 mm Hg und 22,2°
Endgewicht des Gasometers . . . . . 9849 g „ 747,5 „ „ „ 22,2°

Zugeführt . . . . . 4,510 l
Davon ab N_2 in O_2 . . . . . 0,041 l
„ „ CO_2 in O_2 . . . . . 0,002 l
„ „ . . . . . 0,644 l

Nettosauerstoffverbrauch 3,822 = 5,4616 g.
Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Stunde 0,551 g.

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden . . 0,126 l Aus Lauge . . . . . 6,569 g
Nachher vorhanden . 0,181 l Gesamt-CO_2-Produktion . . 6,677 g = 3,407 l
0,055 l

Kohlensäure pro Kilogramm und Stunde 0,674 g; respiratorischer Quotient 0,891.

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden . . . . 142,266 l N_2 aus O_2 . . 0,041 l
Nachher vorhanden . . . 142,486 l Differenz . . +0,179 l
+0,220 l

Zusammenfassung.

Auf Grund der Gasstoffwechseluntersuchungen mit dem von *Zuntz* und *Oppenheimer* modifizierten Respirationsapparat nach *Regnault* und *Reiset* konnte in Ergänzung der früheren Versuche von *Schlossmann* und *Murschhauser* der Grundumsatz der Neugeborenen und Frühgeborenen bestimmt werden. Die mit dieser langfristigen Methode gewonnenen Versuchsergebnisse stimmen mit den kurzfristigen Untersuchungen von *Talbot* und den in der Zwischenzeit von *Schadow* angestellten Versuchen weitgehend überein. Der Grundumsatz normaler Neugeborener ist verhältnismäßig niedrig. Er entspricht einem Sauerstoffverbrauch von durchschnittlich 27,9 ccm pro Minute bei einem respiratorischen Quotienten von durchschnittlich 0,828. Bei den Frühgeborenen waren die Werte besonders niedrig, nämlich 6,2—12,7 ccm Sauerstoff pro Minute. Der respiratorische Quotient betrug 0,852 bzw. 0,891. Diese Herabsetzung des Grundumsatzes bei Frühgeborenen hängt mit den abnorm niedrigen Körpertemperaturen der Versuchskinder zusammen, die zu einer Vita minima, entsprechend den Beobachtungen von *Eckstein* und *Paffrath*, führen.

Literaturverzeichnis.

Eckstein u. *Paffrath*, Weitere Untersuchungen über den Wärmehaushalt frühgeborener und debiler Kinder. Z. Kinderheilk. **46**, H. 3 (1928). — *Murschhauser*, Welchen Einfluß übt die genaue Ermittlung der Wasserdampftension auf die Resultate der Respirationsversuche in dem von Zuntz und Oppenheimer modifizierten Regnault-Reiset-Apparate aus? Biochem. Z. **27**, H. 1/2 (1910). — *Murschhauser* u. *Hidding*, Über den Einfluß trockener und feuchter Luft auf den Gasstoffwechsel. Biochem. Z. **42**, H. 5 (1912). — *Schadow*, Grundumsatz und spezifisch-dynamische Wirkung bei gesunden Säuglingen im Vergleich mit den Befunden bei Erwachsenen und älteren Kindern. Jb. Kinderheilk. **126**, 50 (1930) — Der Betriebsstoffwechsel und Calorienbedarf frühgeborener Säuglinge. Jb. Kinderheilk. **136** (1932). — *Schlossmann* u. *Murschhauser*, Über Eichung und Zuverlässigkeit des von Zuntz und Oppenheimer modifizierten Respirationsapparates nach dem Prinzip von Regnault und Reiset. Biochem. Z. **14**, H. 5/6 (1908) — Über den Einfluß des Alters und der Größe auf den Gasstoffwechsel des Säuglings. Biochem. Z. **18**, H. 6 (1909) — Der Grundumsatz und Nahrungsbedarf des Säuglings gemäß Untersuchungen des Gasstoffwechsels. Biochem. Z. **26**, H. 1/2 (1910) — Über den Einfluß mäßiger Temperaturschwankungen der umgebenden Luft auf den respiratorischen Stoffwechsel des Säuglings. Biochem. Z. **37**, H. 1/2 (1911) — Über den Einfluß des Schreiens auf den respiratorischen Stoffwechsel des Säuglings. Biochem. Z. **37**, H. 1/2 (1911) — Über den Einfluß der vorangegangenen Ernährung auf den Stoffwechsel im Hunger. Biochem. Z. **53**, H. 4/5 (1913) — Der Stoffwechsel des Säuglings im Hunger. Biochem. Z. **56**, H. 5/6 (1913) — Der Stoffwechsel des Säuglings im Hunger. II. Biochem. Z. **58**, H. 6 (1914) —

The Influence of Activity on the Metabolism of the Child. Amer. J. Dis. Childr. **6**, 15—22 (1913). — *Schlossmann, C. Oppenheimer* u. *Murschhauser*, Über den Gasstoffwechsel des Säuglings nach einigen einleitenden Versuchen mit Hilfe des von Zuntz und Oppenheimer modifizierten Respirationsapparates nach Regnault und Reiset. Biochem. Z. **14**, H. 5/6 (1908). — *Talbot*, Standards of Basal Metabolism in Normal Infants and Children. Amer. J. Dis. Childr. **21**, 519 (1921). — *Talbot* and *Sisson*, Basal metabolism in relation to body surface at different ages with special reference to prematurity. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **19**, 309 (1922).

Düsseldorf, Akademische Kinderklinik.

(Aus der Akademischen Kinderklinik Düsseldorf.)

Über den peripheren Kreislauf bei Frühgeborenen.

Von

A. Eckstein.

Mit 17 Textabbildungen.

I. Über die Gefäß- bzw. Blutversorgung der Frühgeborenen.

Die Neigung Frühgeborener zu Blutungen und im Zusammenhang damit zu „Geburtsschädigungen" hat seit den Untersuchungen von *Ylppö*, *Schwartz* u. a. die Aufmerksamkeit auf den peripheren Kreislauf dieser Kinder gelenkt. In erster Linie wurde dabei die gesteigerte Zerreißbarkeit der Capillaren berücksichtigt, gelegentlich auch auf die gesteigerte Blutfüllung bestimmter, in diesem Lebensalter besonders großer Organe, z. B. der Leber und des Gehirns, hingewiesen.

Das Verhalten des peripheren Kreislaufes und die gerade in diesem Alter nicht seltene Neigung zum Gefäßkollaps hat bisher nur wenig Beachtung gefunden, obwohl das wechselnde Aussehen dieser Kinder, das sich in Blässe und Cyanose äußert, jedem, der sich mit der Aufzucht der Frühgeborenen beschäftigt, auffällt und auf gewisse Zusammenhänge mit dem peripheren Kreislauf hinweist. Die Beurteilung des Pulses, vor allem seiner Füllung, stößt auf Schwierigkeiten, nicht dagegen die Feststellung der Pulslosigkeit bei stärkeren Graden des Kollapses. Daß diese Kreislaufschwäche peripher bedingt ist, geht daraus hervor, daß gerade bei dem Frühgeborenen das Herz das ultimum moriens ist und nicht selten trotz Atemstillstands und Pulslosigkeit noch längere Zeit kräftig schlägt, wovon auch wir uns wiederholt im Elektrokardiogramm überzeugen konnten. Bei einer Reihe derartiger „Gefäßkollapse" gelingt es, durch zentrale Erregung (Strychnin), zum Teil unter gleichzeitiger Reizung des Atemzentrums (Lobelin, Icoral), eine rasche Änderung herbeizuführen, ebenso auch durch Hautreize (Reiben, Bäder). In einer früheren Arbeit habe ich darauf hingewiesen, daß auch stark untergewichtige Frühgeborene in charakteristischer Weise in ihrer Hautdurchblutung auf Kälte- und Wärmereize reagieren.

Die funktionelle Betrachtungsweise, die augenblicklich im Vordergrund der klinischen Beobachtung steht, hat die Frage der anatomischen Grundlage der Blutversorgung der Frühgeborenen nur wenig berücksich-

Abb. 1. Frühgeborenes (2400 g).

tigt. Bei unseren Untersuchungen stellten wir uns daher zunächst die Aufgabe, einen Überblick über das Verhalten der Gefäße und damit der Blutversorgung des Frühgeborenen zu gewinnen, ferner das funktionelle Verhalten der Blutgefäße zu prüfen und dabei festzustellen, wieweit die Besonderheiten der Entwicklungsphase oder aber eine gewisse funk-

Abb. 2. Frühgeborenes (2000 g).

tionelle „Unreife" der zentralen Regulierung den Kreislauf des Frühgeborenen beeinflussen.

Aus den zusammenfassenden Arbeiten von *Dragendorff* in dem Handbuch der Anatomie des Kindes geht hervor, daß die Größenverhältnisse des Herzens und der Gefäße bei den Neugeborenen im Vergleich zu ihrer späteren Entwicklung wesentliche Unterschiede zeigen. Dies gilt, wie aus vereinzelten Beispielen an Frühgeborenen hervorgeht, in verstärktem Maße auch für diese. So sind z. B. die Vorhofteile im Ver-

hältnis zu den Kammerteilen relativ größer als beim Erwachsenen, ferner auch die beiden Herzohren. Der Querdurchmesser des Herzens ist relativ breiter als beim Erwachsenen. Die großen Gefäßstämme sind schräger gegen die Herzachse gestellt und zeigen eine größere Weite. Es liegen eine Reihe von Einzelbeobachtungen über die Größe und die Entwicklung der einzelnen peripheren Gefäße vor, die zum Teil tabellarisch zusammengestellt sind. Alle diese Beobachtungen geben uns aber nur eine ungenaue Vorstellung über die Blutversorgung des Frühgeborenen, wie sie für die Beurteilung einer Reihe klinischer Fragen von Bedeutung ist.

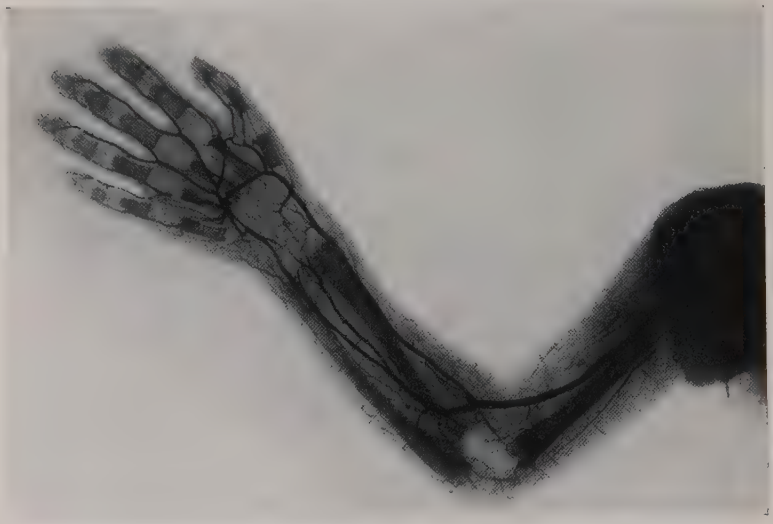


Abb. 3. Frühgeborenes (2000 g).

Ich habe mich daher seit Jahren bemüht, den Kreislauf Frühgeborener post mortem übersichtlich darzustellen. Es gelang mir dies am besten mit einer langsamen Injektion einer dünnflüssigen Jodipinlösung, die im Röntgenbilde eine übersichtliche Darstellung auch der kleineren peripheren Gefäße ermöglicht. Abb. 1 zeigt ein Frühgeborenes mit einem Gewicht von 2400 g. Es fällt auf den ersten Blick auf, wie gering die Gefäßversorgung der Extremitäten ist und wie vor allem die Leber, der Kopf und die Halsgefäße mit Blut gefüllt sind. Bei diesem Fall bestand eine beiderseitige Ventrikelblutung, die allerdings die Gefäßfüllung des Schädels und des Gehirns etwas verwischt. Abb. 2 und 3 (2000 g schwere Frühgeburt) lassen aber den Unterschied der Gefäßversorgung des Schädels einschließlich des Gehirns und der oberen Extremitäten gut erkennen.

In weiteren Untersuchungen haben wir das Herz und eine Reihe von Gefäßen Frühgeborener histologisch untersucht, um einen Überblick über die Gefäßlichtung zu erhalten. Aus Abb. 4—8 geht hervor, daß der Querschnitt der A. radialis, brachialis und femoralis, entsprechend den Angaben von *Dragendorff*, im Verhältnis zum Querschnitt des Herzens außerordentlich klein ist. Auf die besonders starke Durchblutung der an sich schon sehr großen Leber bei Frühgeborenen hat *Ylppö* hingewiesen und betont, daß in seinen Präparaten die dila-

Abb. 4. Frühgeburt (1800 g). Querschnitt Herzmitte. 4fache Vergr.

tierten Capillaren so stark auffallen, daß die Leberzellen ganz in den Hintergrund treten. Diese Beobachtungen konnten auch wir an Serienschnitten bestätigen.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß der Kreislauf der Frühgeborenen entwicklungsbedingte Verhältnisse aufweist, die zu einer schlechten Durchblutung der Extremitäten führen müssen. Infolge der starken Durchblutung der inneren Organe, die wohl als ein Ausdruck des vermehrten Wachstums und ihrer Leistung aufzufassen ist und wahrscheinlich entsprechend den Ausführungen *Eppingers* aus diesen Organen die wichtigsten Blutdepots des Kreislaufs während dieser Altersperioden entstehen läßt, nähert sich der Frühgeborene physiologischerweise einem Zustand, den man beim Erwachsenen als eine Plethora abdominalis bzw. visceralis bezeichnet, wie er dort unter bestimmten Umständen, z. B. im Shock, zum peripheren Gefäßkollaps führt.

Abb. 5. Querschnitt Herzbasis. 4 fache Vergr.

Abb. 6. Querschnitt A. femoralis. 4 fache Vergr.

Abb. 7. Querschnitt A. und V. brachialis. 4 fache Vergr.

Abb. 8. Querschnitt A. radialis. 4 fache Vergr.

II. Über die Leistungen der Capillaren.

(Gemeinsam mit Dr. *Paffrath*.)

Bevor wir an die funktionelle Prüfung der Capillartätigkeit herantraten, versuchten wir, uns einen Überblick über Form und Dichte des Capillarnetzes der Frühgeborenen in der von *Spalteholz* angegebenen Aufhellungsmethode zu verschaffen. Unsere Untersuchungen ergaben eine weitgehende Übereinstimmung des Capillarnetzes bei Frühgeborenen mit den von *Spalteholz* beschriebenen Befunden beim Erwachsenen (s. Abb. 9—11).

In weiteren Untersuchungen bemühten wir uns, mit der Capillarmikroskopie nach *Ottfried Müller* einen Überblick über die Form der

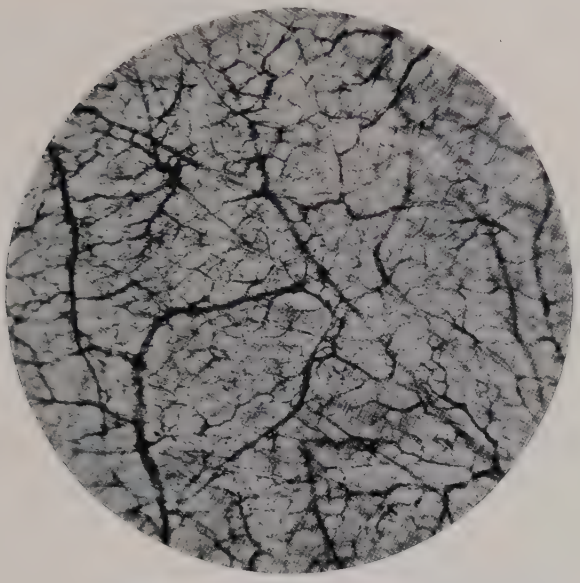


Abb. 9. Frühgeburt, 1800 g. Capillaren des rechten Unterarms. Präparat nach *Spalteholz*. 15fache Vergr.

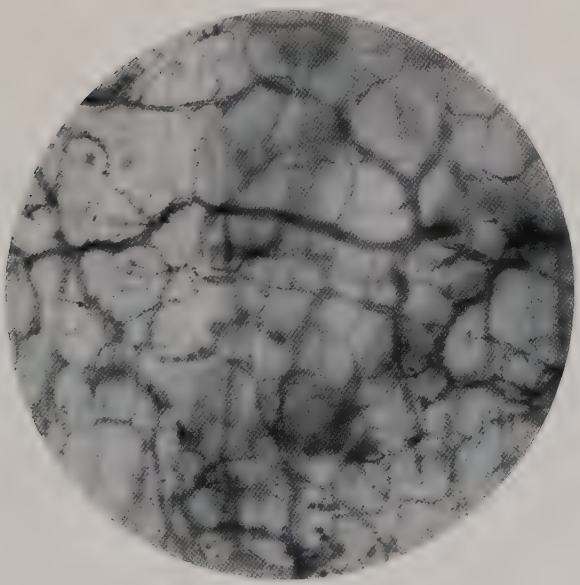


Abb. 10. Frühgeburt, 1800 g. Capillaren des linken Oberarms. 55fache Vergr. Geringe Dichte des Capillarnetzes.

Capillaren in vivo und über ihre Funktion zu gewinnen. Untersuchungen mit dem *Weiss*schen Capillarmikroskop ergaben Bilder, wie sie *Ottfried Müller* in seinem Atlas („Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche", Verlag Enke, 1922) in Abb. 5 und 6 als normal für den subpapillären Plexus bei Kindern von 2 und 7 Tagen beschrieben hat.

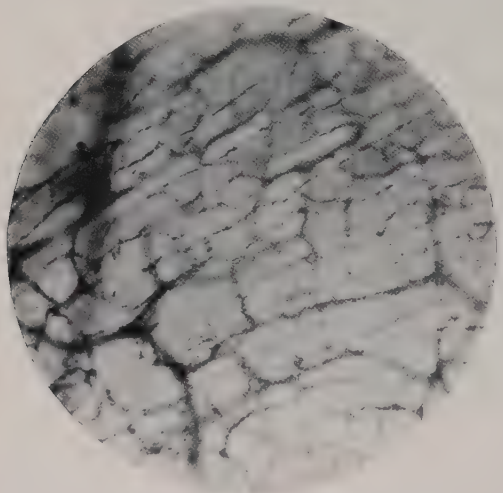


Abb. 11. Frühgeburt, 1800 g. Capillaren der rechten Handfläche. 55fache Vergr. Dichtes Capillarnetz.

Wir versuchten nun, die Wärme- und Kältereaktion der Capillaren zu beobachten. Zu diesem Zwecke brachten wir nach der Einstellung des Capillarbildes einen Tropfen Öl, den wir auf 12° abgekühlt bzw. auf 42° erwärmt hatten, auf den Nagelfalz, um eine lokale Temperaturreaktion zu erzielen. Dabei ergab sich, daß auf Kältereiz die Capillaren sich verengerten, auf Wärmereiz sich erweiterten. Die Mikrophotogramme (Abb. 12—14, Abbildung eines Frühgeborenen mit 1100 g Gewicht, 38 cm Länge, 13 Tage alt) zeigen die Reaktion, die bei der gewöhnlichen Beobachtung noch deutlicher war. Mit dieser Methode gelang es aber nicht, die Reaktionsgeschwindigkeit zu prüfen. Wir gingen daher dazu über, die Durchströmung der Extremitäten und damit auch das Verhalten der Capillaren mit der plethysmographischen Methode zu überprüfen.

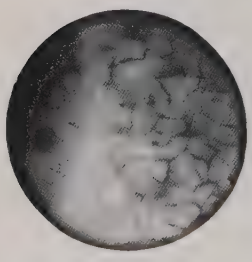


Abb. 12. Frühgeburt 1100 g, li. Mittelfinger, Capillaren bei Zimmertemperatur 22°, Lupenvergrößerung.

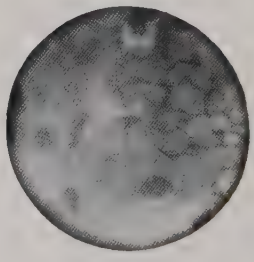


Abb. 13. Dasselbe Kind. Capillaren bei 12°. Verengerung der Capillaren.

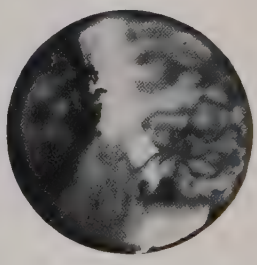


Abb. 14. Dasselbe Kind. Capillaren bei 40°. Erweiterung der Capillaren.

Methodik. Die Plethysmographie wurde nach dem Prinzip von *Lehmann* (Körperliche Äußerungen psychischer Zustände 1. Leipzig 1899) durchgeführt. Der starre Mantel bestand aus einem zylindrischen Glasrohr, das nach der einen Seite in einen Glasansatz für den Gummischlauch zum Recorder auslief und auf der anderen Seite offen war. An dem offenen Rand war ein Sack aus dünnem, weichem Gummi dicht befestigt, der in das Rohr hineingestülpt wurde. Das zur Untersuchung dienende Bein wurde bis etwa zur Mitte des Oberschenkels in diesen Sack eingeführt. Da mehrere Plethysmographen von verschiedener Größe und Weite zur Verfügung standen, konnte stets der für das Bein am besten passende Apparat jeweils ausgewählt werden. Man muß darauf achten, daß das Bein und besonders der Fuß mit dem starren Mantel nicht in Berührung kommt.

Einige Schwierigkeiten bereitet häufig die richtige Lagerung des Kindes und des Plethysmographen, da nur eine völlig bequeme Lagerung ein Vermeiden von störenden Bewegungen gewährleistet. Man erreicht dies aber leicht mit Hilfe einiger Sandsäcke, die sowohl die Lage des Kindes wie des Instrumentes fixieren.

Nachdem das Bein bis zur Mitte des Oberschenkels eingeführt war, wurde durch einen 2. Glasansatz am Glaszylinder körperwarmes Wasser eingeführt. Die Luft entweicht dann an dem zur Schlauchleitung dienenden Glasansatz. Durch Beklopfen des Glases wurden auch die letzten Luftblasen entfernt. Nun erst wurde der zum Piston-Recorder führende Schlauch angesetzt. Der Kolben wurde mit Ricinusöl geschmiert. Vor dem Aufsetzen des Kolbens wurden alle im System vorhandenen Luftblasen ausgetrieben. Zur Vermeidung von Druckwirkung auf das zu untersuchende Bein wurde der Rekorder auf das Niveau des Plethysmographen eingestellt.

Versuchsanordnung. Das nicht zur Plethysmographie benutzte Bein wurde in einen relativ großen Trichter mit Abfluß nach unten so gelagert, daß es mit Wasser von verschiedener Temperatur überspült werden konnte. Durch Abklemmen des abführenden Schlauches mittels eines Quetschhahnes konnte man die Flüssigkeit beliebig lange auf das Bein einwirken lassen, um sie nach dem Ablaufenlassen durch Luft bzw. Wasser anderer Temperatur zu ersetzen. Bei größeren Temperaturunterschieden war während des Wechsels der Flüssigkeiten gelegentlich eine geringfügige Bewegung der Beine nicht zu vermeiden, die sich in kleineren Zacken auf der Plethysmographenkurve äußerte. Das Gesamtniveau der Kurve wurde durch diese kleineren Bewegungen nicht beeinträchtigt. Vor jeder Temperatureinwirkung wurde stets so lange gewartet, bis sich das Niveau der Kurve nicht mehr veränderte.

Unsere Versuche betreffen 10 Frühgeborene im Alter von 2—21 Tagen. Ihr Gewicht betrug zwischen 1350 g und 1780 g.

Die Versuche waren technisch nicht einfach, da nur solche Beobachtungen verwertet werden konnten, bei denen die Kinder sich völlig ruhig verhielten und auch auf die Kälte- und Wärmereize nicht mit Bewegungen reagierten. Die Versuche wurden bei den einzelnen Kindern wiederholt. Sie ergaben ein einheitliches Verhalten, das uns einen Überblick über die Reaktion und vor allem die Reaktionsgeschwindigkeit der Capillaren erlaubt. Als Beispiel seien die Kurven von 3 Frühgeborenen mitgeteilt.

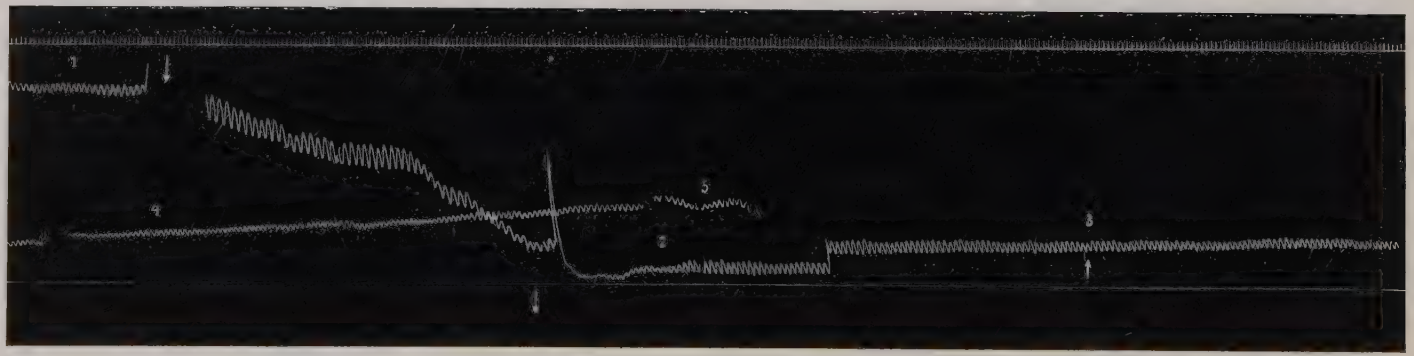
Versuch 1. Hans v. A., 7 Tage alt, 1520 g, normale Frühgeburt, die sich auch in den folgenden Wochen gut entwickelt. Abb. 15 zeigt, wie das Blutvolumen bei Abkühlung rasch sinkt, nach Ablassen des Eiswassers bei einer Zimmertemperatur von 19° unverändert bleibt und auch bei Zufuhr von 42° warmen Wassers erst langsam nach einer Latenz von 72 Sekunden wieder zunimmt.

Eiswasser

Eiswasser ab Wasser 42°
Luft 19°

Abb. 15. Versuch 1. Hans v. A. (siehe Text).

Wasser 5°



Wasser 5° weg Korrektur Wasser 37,5°
Zimmertemp. 20°

Abb. 16. Versuch 10. Anneliese K. (siehe Text).

Versuch 10. Anneliese K., 21 Tage alt, 1760 g, später gutes Gedeihen. Bei Abkühlung auf 5° steiles Sinken der Kurve. Nach Ablassen des Wassers und bei einer Zimmertemperatur von 20° bleibt das Blutvolumen unverändert, nach Zufuhr von Wasser von 37° langsames Ansteigen des Volums, nach 63 Sekunden langsamer Anstieg, der aber das Volum bei Beginn des Versuchs nicht erreicht (Abb. 16).

Die Ergebnisse bei den anderen Frühgeborenen entsprechen den beiden mitgeteilten Beobachtungen. Wir sahen stets ein rasches Sinken des Blutvolums bei Kältezufuhr, das durch die reflektorische Kontraktion der Capillaren bedingt ist. Dafür spricht auch die im Zusammenhang mit der Abkühlung auftretende Blässe der Haut. Nach Wärmezufuhr erfolgt erst nach einer längeren Latenz, die fast stets über eine Minute andauerte, eine Vermehrung des Blutvolums infolge der reflektorischen Dilatation der Capillaren. Wir fanden hier, entsprechend der Blässe bei der Abkühlung, eine mehr oder weniger starke Rötung der Haut. Nur bei einem Teil der Kinder erreicht die plethysmographische Kurve ihren Ausgangspunkt, was dafür spricht, daß die Erweiterung der Capillaren geringer als zu Beginn ist. Die Hemmung bzw. Verlangsamung der Dilatation der Capillargefäße im Anschluß an die Wärmezufuhr nach starken Kältereizen betrachten wir als ein Zeichen einer noch mangelhaften Abwehrreaktion, die mit der Entwicklungsphase des Frühgeborenen zusammenhängt. Es fehlt hier noch die Gewöhnung an die Temperaturreize, die ja auch beim Erwachsenen in verschiedenem Grade besteht und durch Übung („Abhärtung") gefördert werden kann.

Abb. 17. Versuch 3. Käthe L. (siehe Text).

Bei einem weiteren Frühgeborenen, das wiederholt asphyktische Anfälle bekam, konnten wir das Verhalten der Capillaren nach Zufuhr von Sauerstoff beobachten.

Versuch 3. Käthe L., 3 Tage alt, 1350 g. Nach Zufuhr von Sauerstoff bleibt die plethysmographische Kurve unverändert horizontal, auch nachdem die cyanotische Verfärbung der Haut verschwunden ist und diese rosig aussieht (Abb. 17).

Es geht aus dieser Beobachtung hervor, daß die Cyanose der Haut keinen Einfluß auf die Tätigkeit der Capillaren ausübt. Sie darf daher auch nicht, wie vielfach angenommen wird, als ein Symptom eines peripheren Kreislaufkollapses aufgefaßt werden.

Zusammenfassung.

Röntgenologische Untersuchungen bei Frühgeborenen, deren Gefäßsystem unmittelbar post mortem mit einer verdünnten Jodipinlösung dargestellt werden konnte, zeigen die sehr geringe Gefäß- bzw. Blutversorgung der Extremitäten im Gegensatz zu dem Blutreichtum der inneren Organe, die in jener Altersperiode außerordentlich große Blutreservoire darstellen. Die histologischen Untersuchungen, die durch Serienschnitte am Herzen und an den Gefäßen vorgenommen wurden, bestätigen diesen Befund. Es wird auf die Auswirkung für die Physiologie und Pathologie des Frühgeborenen (Disposition zur Blutung!, Neigung zu peripheren Gefäßkollapsen) hingewiesen. Während dieser Altersperiode besteht physiologischerweise eine Plethora visceralis.

In gemeinsamen Untersuchungen mit *Paffrath* wurde das Verhalten der Capillaren bei Frühgeborenen untersucht. In Aufhellungspräparaten nach *Spalteholz* konnte gezeigt werden, daß die Form und Dichte der Capillaren den Befunden beim Erwachsenen entspricht. Eine funktionelle Prüfung der Capillartätigkeit mit der Capillarmikroskopie nach *Weiss* ergab, daß der subpapilläre Plexus am Finger des Frühgeborenen den von *O. Müller* bei normalen Neugeborenen beobachteten Formen entspricht. Bei Zufuhr von Kälte und Wärme erfolgt eine reflektorische Zusammenziehung bzw. Erweiterung der Capillaren, die mit der Capillarmikroskopie nachzuweisen ist. Plethysmographische Untersuchungen ergaben eine rasche reflektorische Kontraktion der Capillaren auf Kältereize, dagegen eine langsame und erst nach längerer Latenz auftretende reflektorische Dilatation, die bei einer Reihe von Beobachtungen den Ausgangswert nicht erreichte. Es besteht also bei Frühgeborenen eine gewisse Insuffizienz bzw. Unreife der Capillarfunktion. Die Cyanose der Haut äußert sich nicht in einer Veränderung der Capillartätigkeit. Die Untersuchungen weisen auf die Besonderheiten des peripheren Kreislaufes hin, die zum Teil in der Gefäßversorgung, zum Teil in der Funktion der Capillaren (verlangsamte Reaktion auf Wärmereize) während jener Altersperiode bedingt sind.

Düsseldorf, Akademische Kinderklinik.

(Aus der Akademischen Kinderklinik Düsseldorf.)

Über die Behandlung der Asphyxie Frühgeborener mit Icoral.

Von
A. Eckstein.

Mit 4 Textabbildungen.

Bei der Aufzucht Frühgeborener stellen die Asphyxien ein schweres Gefahrenmoment dar. Ihre Ursachen sind auch heute noch nicht nach jeder Richtung hin geklärt, denn die vielfach geäußerte Anschauung, nach der eine „Unreife" des Atemzentrums zu einem plötzlichen Versagen der nervösen Atemregulation führen soll, kann letzten Endes nur für Frühgeborene der ersten Lebensstunden bzw. -tage gelten. Unsere klinischen Erfahrungen zeigen aber immer wieder, daß eine Reihe Frühgeborener erst in den späteren Lebenswochen, nicht selten zwischen der 4. und 6. Woche, asphyktische Anfälle bekommen. Es wäre schwer verständlich, wenn man hier eine stärkere „Unreife" als in den ersten Lebenstagen annehmen wollte, in denen Atmungsstörungen bei diesen Kindern nicht beobachtet wurden. Bei der Autopsie derartiger Frühgeborener, die etwa in der 6. Woche ad exitum kommen, findet man häufig keinerlei charakteristische anatomische Befunde (etwa Blutungen im Gehirn, in der Nähe des Atemzentrums usw.). Auch in den Lungen sieht man nur ab und zu Atelektasen, die aber mit einer ebenso großen Wahrscheinlichkeit nicht als Ursache, sondern als Folgen der akut auftretenden letalen Atmungsstörung aufzufassen sind. Bei solchen Fällen liegt es nahe, eine gewisse Minderwertigkeit in der Funktion des Atemzentrums anzunehmen, die sich erst von einer gewissen Entwicklung des Zentralnervensystems an manifestiert. In Analogie zu dieser Annahme sei auf die Beobachtung von Krampfzuständen bei Frühgeborenen hin gewiesen, die auch nicht selten erst von der 4. bis 6. Woche ab und noch später auftreten und als deren Ursachen man bei der Autopsie gelegentlich Reste von Blutungen findet. Solche Störungen können zunächst latent bleiben, bis die weitere Entwicklung des Zentralnervensystems sie manifest werden läßt.

Berücksichtigt man ferner, daß die Regulierung der Atmung nur bis zu einem gewissen Grade von der „Reife" der Atmungszentren abhängt, andererseits aber auch von einer Reihe komplexer Faktoren (u. a. der

Durchblutung der nervösen Zentren), deren Wirkung sich ebenfalls auf die Atmungszentren erstrecken, so wird es verständlich, wie schwer die Deutung der Ursachen der asphyktischen Zustände bei Frühgeborenen sein kann.

Von den Asphyxien, die im wesentlichen funktionell bedingt sind, sind diejenigen zu trennen, bei denen Veränderungen in den Erfolgsorganen, d. h. also im respiratorischen Trakt, bestehen und die ohne Schwierigkeit in ihrer Bedeutung erfaßt werden. Hier sei zunächst an Asphyxien erinnert, die durch Infekte der respiratorischen Wege bedingt sind, in erster Linie durch Pneumonien. Dabei kommt es nicht selten außerdem noch zu Atelektasen in der Nähe der bronchopneumonischen Herde, die ein Fortschreiten der Pneumonie erleichtern. Die bessere Durchlüftung der Lungen verhindert nicht selten das Fortschreiten des pneumonischen Prozesses.

Endlich sei noch an asphyktische Zustände erinnert, die im Anschluß an eine Beeinträchtigung der respiratorischen Oberfläche entstehen können, z. B. durch Zwerchfellhochstand bei Fütterung mit zu großen Nahrungsmengen. Man kann nicht selten beobachten, daß kleine Frühgeburten jedesmal im Anschluß an die Sondenfütterung asphyktisch werden und daß umgekehrt durch die Herabsetzung der Nahrungsmengen diese Zustände sich vermeiden lassen.

Abgesehen von dieser letzten Form der Asphyxie sind die asphyktischen Zustände bei Frühgeborenen im allgemeinen nur durch Anregung der Atmung zu bekämpfen. Starke Hautreize (Abgußbäder, Bürsten der Fußsohlen, Senfpackung) führen hier manchmal zum Ziele. Weniger gute Erfolge erreicht man mit künstlicher Atmung. Die Inhalation von Sauerstoff, ebenso die Einführung von Sauerstoff in den Magen durch eine Sonde versagt ebenfalls häufig, namentlich bei Kindern mit einer funktionellen Asphyxie.

Die Anwendung des Lobelins (*Eckstein*, *Rominger* und *Wieland*, 1920) bedeutete einen großen Fortschritt in der Bekämpfung der Atmungsstörung Frühgeborener, der in der Zwischenzeit von zahlreichen Autoren bestätigt wurde. Wenn auch unsere ursprüngliche Ansicht, nach der das Lobelin eine spezifische Wirkung auf das Atmungszentrum besitzt, sich nicht halten ließ, da weitere Untersuchungen ergaben, daß der Angriffspunkt des Lobelins ein komplexer ist, so hat dies doch nichts an seiner Brauchbarkeit für die Bekämpfung der Asphyxie geändert.

Wir haben schon in unserer ersten Veröffentlichung darauf hingewiesen, daß die Lobelinwirkung verhältnismäßig rasch abklingt. Dies bedeutet für eine Reihe von Fällen einen gewissen Nachteil, der auch dadurch nicht völlig ausgeglichen wird, daß bei wiederholter Anwendung eine Kumulation nicht zu befürchten ist. Auch die Kombination mit anderen Mitteln (z. B. mit Coffein, Strychnin) brachte keinen greifbaren

Erfolg, sie führte vereinzelt zu schweren Krampfzuständen, die sich ungünstig auf die Atmung auswirkten. Ich habe mich daher bemüht, ein anderes Präparat zu erhalten, das ebenso sicher wie Lobelin die Atmung anregt, dessen Wirkung aber länger anhält.

Im November 1926 erhielt ich von *Eichholtz* aus dem Laboratorium der I. G. Farbenindustrie Elberfeld eine Substanz Enin, die im Tierversuch ebenfalls eine spezifische Wirkung auf das Atmungszentrum ausübte, und zwar sowohl im Sinne einer Beschleunigung wie einer Zunahme der Kapazität der einzelnen Atemzüge. Diese Wirkung hielt im Tierversuch etwa 20—30 Minuten an. Dabei zeigte das Mittel eine große therapeutische Breite, da toxische Erscheinungen erst bei der 5fachen wirksamen Dosis auftreten. An sonstigen Nebenerscheinungen wurde eine ungleichmäßige Beeinflussung des Blutdruckes festgestellt, der bei verschiedenen Tierarten mit Steigen und Sinken reagierte. Höhere Dosen wirkten auch auf die glatte Muskulatur des Darmes ein.

In den folgenden Jahren (bis Dezember 1930) habe ich das Mittel bei der Bekämpfung der Asphyxien Frühgeborener vielfach verwendet. Ich habe das Enin bei 171 Frühgeborenen mit asphyktischen Zuständen angewandt, darunter auch bei solchen mit Pneumonien. Das Präparat wurde in einer Menge von $^1/_2$—1 mg Enin subcutan injiziert, in einzelnen Fällen mehrfach pro die. Es ergaben sich folgende Beobachtungen:

3—4 Minuten nach der Injektion setzt eine starke Beschleunigung und Vertiefung der Atmung ein. Die bläulichweiße Hautfarbe wird rosa. Die Kinder zeigen eine gewisse Unruhe, die nicht selten mit Zuckungen im Facialisgebiet und leichten Spasmen in den Händen einhergeht. Gelegentlich sah man auch eine vermehrte Peristaltik durch die dünnen Bauchdecken. Schwerere Krämpfe wurden nicht beobachtet. Die Messung des Blutdruckes stieß bei den Frühgeborenen auf große technische Schwierigkeiten und wurde daher nicht durchgeführt. Die Wirkung der Injektion dauerte 25—30 Minuten an; im Anschluß daran setzte in der Mehrzahl der Fälle eine ruhige und gleichmäßige Atmung ein. Die Unruhe verschwand mit dem Abklingen der akuten Wirkung. Die Hautfarbe blieb rosig. Bei einer Reihe von Kindern traten keinerlei asphyktische Zustände mehr auf, so daß der lebensbedrohliche Zustand durch eine *einzige* Injektion behoben war. Bei anderen Kindern kam es nach Stunden wieder zu asphyktischen Anfällen, doch ließen sich auch diese durch erneute Enininjektionen mit demselben Erfolg bekämpfen. Eine Kumulation konnte ich in keinem einzigen Fall beobachten, selbst nicht bei 12 Injektionen innerhalb 24 Stunden. Im Gegensatz zum Lobelin zeigt das Enin auch eine entsprechende Wirkung bei Kindern ohne Atmungsstörungen. Bei einer Reihe von Frühgeborenen, die — meist handelte es sich um Bronchopneumonien oder schwerere Gehirnblutungen — in extremis lagen, versagte auch das Enin, auch wenn die

3 mg Oxenin

Abb. 1. E. B. 2240 g. Asphyxie.

Abb. 2a

Abb. 2b

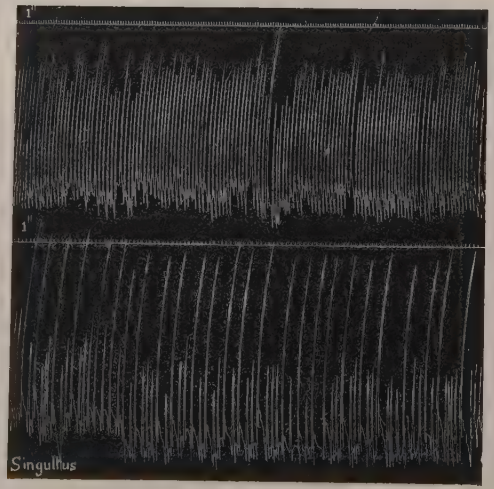


Abb. 2a und b. (Derselbe Patient.)

Nach Injektion von 3 mg Oxenin während eines schweren asphyktischen Anfalls setzt die Atmung wieder ein, geht rasch in eine Reizatmung (Abb. 2a) über, die später von Singultus unterbrochen wird (Abb. 2b).

Abb. 3. O. M. 1690 g. Bronchopneumonie. Die Atmung geht rasch in eine forcierte Reizatmung über.

Abb. 4. (Wie Abb. 3). Periodische Zwerchfellatmung.

sonst wirksame Dosis verdoppelt wurde. Eine ausführliche Mitteilung unserer Beobachtungen nebst Krankengeschichten der behandelten Kinder erfolgte in einer Inauguraldissertation von *Helmstaedt*.

In weiteren Laboratoriumsversuchen gelang es nun *Weese*, durch Kombination des Enin mit Oxin, einem ephedrinartigen Körper, gleichzeitig die Gefäßschwäche vom Gefäßsystem aus direkt zu bekämpfen und die Wirkung des Enins zu verstärken. Es ergab sich dabei im Tierversuch, daß der Blutdruck regelmäßig anstieg, und zwar parallel der Atmungsbeschleunigung. Seit Januar 1931 habe ich das Präparat „Oxenin" bei weiteren 129 Frühgeborenen angewandt, ebenfalls wieder mit recht befriedigendem Ergebnis. Bei 40 Kindern wurde die Einwirkung des Mittels auf die Atmung registriert und auf Kurven festgehalten. Auf eine Bestimmung des Blutdruckes haben wir auch hier aus technischen Gründen verzichtet. Bei den Versuchen wurde das Verhältnis Oxin zu Enin mehrfach gewechselt. Eine ausführliche Mitteilung unserer Beobachtung erfolgt ebenfalls durch *Helmstaedt*.

Die Wirkung des Oxenins unterscheidet sich nun insofern von der Wirkung des Enins, als sie länger anhält. Sie setzt ebenfalls im allgemeinen nach etwa 4—5 Minuten ein, manchmal auch noch etwas früher, und dauert etwa 50—60 Minuten an. Die Wirkung ist eine sehr intensive. Außer der Vertiefung und der Beschleunigung der Atmung kommt es gelegentlich zu Singultus, der periodisch sich über längere Zeit hin erstrecken kann. Die Kurve von E.B. (2240 g, Frühgeburt mit schweren asphyktischen Anfällen) demonstriert die Wirkung. Man sieht, wie bei einer fast völligen Apnoe die Atmung mit mehreren forcierten Atembewegungen in Gang kommt und wie sie dann vertieft und beschleunigt bleibt, beim Abklingen in einen periodischen Singultus übergeht. Wir haben also eine ausgesprochene Reizatmung vor uns (Abb. 1 und 2).

Bei der Mehrzahl der Kinder ergibt die Registrierung der Atmungskurve neben einer Beschleunigung und Vertiefung auch noch das Bild der wogenden Atmung, wie sie durch Veränderungen der Zwerchfellstellung bedingt wird. Ein Beispiel dafür liefert die Kurve O.M. (Gewicht 1590 g) mit einer Asphyxie infolge Bronchopneumonie. Auch hier ist die Wirkung des Oxenins aus der Kurve ohne weiteres ersichtlich (Abb. 3 und 4). Ein Versuchsprotokoll aus der großen Reihe meiner Beobachtungen mag die in den Atmungskurven gezeigte Wirkungsweise ergänzen.

O. M., Frühgeburt von 1590 g, 41 cm Länge. Bronchopneumonie. Alter beim Versuch 11 Tage. (Vgl. Abb. 3 und 4!)

28. IX. 31. Oxeninwirkung: Injektion von 1 ccm Oxenin II P. Einsatz der Wirkung nach 3 Minuten. Gesamtdauer der Wirkung 40 Minuten. Erhebliche Vertiefung und Frequenzerhöhung der Atmung.

Versuch vom 19. X. 1931 (Alter 32 Tage).

Zeit	Körper-temperatur	Bett-wärme	Puls pro Min.	Bemerkungen
10 Uhr 35 Min.	36,5°	30°	96	Das Kind hatte schon morgens 2mal asphyktische Anfälle bekommen, die sich durch Oxenin wirksam bekämpfen ließen
10 „ 48 „	—	—	—	Fütterung durch die Sonde (55 g F.M. + 3 Tropfen 1proz. Coffein). Darauf wird das Kind schwarzblau, die Atmung setzt zeitweise aus
10 „ 53 „	—	—	—	Injektion von 1 ccm Oxenin II P i.m.
10 „ 55 „	—	—	—	Unruhe und Schreien, Einsetzen der Atmungsbeschleunigung und Vertiefung
11 „ 15 „	—	—	—	Kind wird ruhiger, sieht rosig aus
11 „ 20 „	—	—	104	Atmung etwas ruhiger, aber vertieft, gelegentlich Pausen
11 „ 30 „	—	—	120	—
11 „ 40 „	37,0°	36°	—	Unverändert

Oxeninwirkung: Einsatz nach 2 Minuten, Dauer etwa 1 Stunde. Nach 25 Minuten Atmung langsamer, aber vertieft, gelegentlich kurze Pause. Die schwarzblaue Verfärbung der Haut wird nach 20 Minuten rosig. Der Puls steigt von 96 pro Minute auf 120 pro Minute an. Gute Erholung, keine Kumulation.

Versuch vom 20. X. 1931 (Alter 33 Tage).

Zeit	Körper-temperatur	Bettwärme	Puls pro Min.	Vorher Sondenfütterung
10 Uhr 40 Min.	37,1°	35°	100	Ziemlich gleichmäßige Atmung mit Nasenflügeln. Leichte Cyanose
11 „ 23 „	—	—	—	0,5 ccm Oxenin II i.m.
11 „ 27 „	—	—	—	Steigerung der Atmungsfrequenz und -tiefe
11 „ 30 „	—	—	—	Starke Unruhe, viel Bewegungen mit den Armen, schnaufende, angestrengte, beinahe krampfhafte Atmung
12 „ 10 „	—	—	96	Husten und Spucken
12 „ 40 „	37,0°	35°	112	Atmung etwas verlangsamt, aber noch vertieft

Oxeninwirkung: Einsatz nach fast 4 Minuten, Dauer der Wirkung etwa 60 Minuten, d. h. noch nach 1 Stunde ist eine deutliche Frequenzerhöhung der Atmung zu bemerken. Infolge der verstärkten Atmung Husten, wodurch die Atmung freier wird.

Versuch vom 31. X. 1931 (Alter 44 Tage).

Zeit	Körpertemperatur	Bettwärme	Bemerkungen
10 Uhr 30 Min.	37,1°	33°	Normales Verhalten, öfteres Schreien
10 „ 52 „	—	—	1 ccm Oxenin II i.m.
10 „ 53 „	—	—	Atmung beschleunigt und vertieft
11 „ 10 „	—	—	Zeitweise kräftiges Schreien, starke Unruhe
11 „ 30 „	—	—	—
12 „ — „	37,0°	31°	unverändert

Oxeninwirkung: Einsatz nach 1 Minute, Dauer über 60 Minuten. Dann wird die vorher stark vertiefte Atmung bedeutend flacher.

Das Oxenin kommt jetzt durch die I. G. Farbenindustrie mit der Bezeichnung *Icoral* in den Handel[1]. Die therapeutische Dosis beträgt bei Icoral 1 ccm i.m. Auch hier haben wir niemals eine Kumulation beobachtet. Im Vergleich mit der Wirkung des Lobelins ist diejenige des Icorals intensiver, sie hält ferner länger an (35—60 Minuten durchschnittlich).

Meine Beobachtungen erstrecken sich im wesentlichen auf Frühgeborene mit funktioneller Asphyxie oder Atmungsstörungen infolge Bronchopneumonien. Einige orientierende Beobachtungen bei Atmungsstörungen bei Patienten mit toxischer Diphtherie und mit *Landry*scher Paralyse bei Poliomyelitis ergaben keinerlei Wirkung. Wir haben infolgedessen verzichtet, das Mittel auch bei solchen Patienten anzuwenden.

Zusammenfassung.

Das Enin bzw. das kombinierte Oxenin hat sich bei der Behandlung asphyktischer Zustände Frühgeborener sehr gut bewährt. Das Präparat kommt jetzt unter der Bezeichnung *Icoral* durch die I. G. Farbenindustrie in den Handel. Die therapeutische Dosis beträgt 1 ccm Icoral i.m. Die Wirkung beginnt durchschnittlich nach 4 Minuten p.i. und hält 35—60 Minuten an. Die Atmung wird beschleunigt und vertieft, gelegentlich tritt Singultus (Krampfatmung!) auf, häufiger wogende Atmung (Zwerchfellreizung!). Die Verfärbung der Haut, die im Zustand der Asphyxie blaß bzw. cyanotisch ist und schon nach wenigen Minuten eine rosa Farbe zeigt, deutet auf eine bessere Durchblutung

[1] Es handelt sich um die Sonderpackung Icoral für Kinder, die in Ampullen zu 1 ccm $^1/_{20}$ der Erwachsenendosis enthalten.

des Organismus hin. Die Erregung der Patienten, die sich in Unruhe, Schreien, gelegentlich in Zuckungen und leichten Krämpfen äußert, spricht für eine allgemeine Reizung des Zentralnervensystems. Meine Beobachtungen erstrecken sich über 6 Jahre und auf 300 asphyktische Frühgeborene, von denen 171 Kinder mit Enin behandelt wurden, die übrigen 129 Kinder mit Oxenin (Icoral). Bei 40 Kindern wurde die Atmung kurvenmäßig registriert. Mit vereinzelten Ausnahmen wurde stets eine rasche und anhaltende Wirkung beobachtet, die zu einem Verschwinden der Asphyxie führte. Bei erneuten asphyktischen Anfällen war die Wirkung entsprechend, eine Kumulation tritt nicht auf. Bei einer Reihe von Frühgeborenen genügte eine einmalige Injektion zur Bekämpfung der Asphyxie, die sich während der weiteren Entwicklung nicht mehr wiederholte. Das Icoral ist nach meiner langjährigen Beobachtung ein wertvolles Mittel für die Bekämpfung der Asphyxie der Frühgeborenen.

Düsseldorf, Akadem. Kinderklinik, Moorenstr. 5.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.)

Untersuchungen über das Sklerödem der Frühgeborenen.

Von

A. Eckstein und **H. M. Schumacher.**

Das Sklerödem der Frühgeborenen wird vielfach als ein Symptom der „Lebensschwäche" aufgefaßt (*Finkelstein*). Dasselbe gilt auch für das Sklerem, das, zumal sich hier fließende Übergänge finden lassen, offenbar die schwere Form des Sklerödems darstellt. Die Ursachen dieser besonders bei Frühgeborenen auftretenden Erkrankung haben bisher noch keine einheitliche Erklärung gefunden. Die Annahme eines Zusammenhanges mit Erkrankungen der Nieren fand ebensowenig eine Bestätigung wie die einer infektiösen Genese. Auch die Anschauung, die eine stärkere Unterkühlung und damit eine vermehrte Durchlässigkeit der Gefäßendothelien infolge dieser Schädigung als Ursache für das Sklerödem annimmt, wird nicht allgemein anerkannt. Es besteht kein Zweifel, daß Kinder, die in den ersten Lebenstagen an einem Sklerödem erkrankten, sehr häufig mit einer abnorm niedrigen Körpertemperatur zur Aufnahme gelangen. Andererseits aber gibt es, auch nach unseren eigenen Erfahrungen, Frühgeborene, die mit sehr tiefen Körpertemperaturen aufgenommen werden (bis zu 26°) und sich dennoch ohne irgendwelche Sklerembildung normal entwickeln. Auch *Finkelstein* beschreibt 3 Fälle, für die eine Unterkühlung nicht als Ursache des Sklerödems angenommen werden darf. Unter den von uns beobachteten Frühgeborenen befindet sich ein Kind mit einem Gewicht von 1180 g und 38 cm Länge, das während eines 18tägigen Aufenthaltes niemals Temperaturen unter 36,8° zeigte und das unmittelbar nach der Entbindung in der hiesigen Frauenklinik bei uns aufgenommen wurde. Vom 3. Lebenstage ab zeigte das Kind ein ausgedehntes Sklerödem, das am 14. Tage wieder zurückging. So besteht auch bei einer Reihe derartiger Beobachtungen die Möglichkeit, daß die im Zusammenhang mit dem Sklerödem beobachteten Untertemperaturen nicht die Ursachen, sondern die Folgen einer andersartigen, primären Stoffwechselstörung sind, und damit fehlt eine eindeutige Erklärung für diese besondere Form des Ödems. Die von verschiedenen Seiten vorgenommenen histologischen Untersuchungen ergaben, wie auch wir uns überzeugen mußten, keinerlei charakteristischen Befund.

Trotz dieser unübersichtlichen Befunde dürfen wir als sicher annehmen, daß das Sklerödem bzw. das Sklerem eine Stoffwechselerkrankung ist, die mit den besonderen Lebensbedingungen des Frühgeborenen zusammenhängt. Der wiederholt beschriebene eigenartige Palpationsbefund, der namentlich bei dem Sklerem ein völlig anderer ist als bei dem gewöhnlichen Ödem, veranlaßte uns, den Wasser- und Fettgehalt der Haut bei Frühgeborenen mit Sklerödem und Sklerem festzustellen.

Aus den Untersuchungen von *Langstein* und *Edelstein* über die chemische Zusammensetzung frühgeborener Säuglinge und ihren Wachstumsansatz geht hervor, daß der Wassergehalt der Frühgeborenen höher ist als der normaler Neugeborener. Die Analysen erstrecken sich auf 2 Kinder von 960 g und 1420 g, deren ganzer Körper, mit Ausnahme der besonders untersuchten Leber, chemisch analysiert wurde. Chemische Analysen der Haut allein wurden bisher nicht angestellt. Wir glaubten nun, daß derartige Untersuchungen unsere Anschauungen über die Entstehung der Sklerödems bzw. Sklerems fördern könnten.

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf 7 Frühgeborene, von denen 5 ein Sklerödem bzw. ein Sklerem aufwiesen. Das Kind mit den schwersten Erscheinungen (Fall 3) zeigte schon innerhalb der ersten Stunden das typische Bild des Sklerems und kam im Verlaufe des ersten Lebenstages ad exitum. 2 Kinder (Fall 1 und 2), die ebenfalls am ersten Lebenstage starben, zeigten keinerlei Ödem, die übrigen 4 Kinder (Fall 4—7) zeigten das ausgeprägte Bild des Sklerödems bzw. des Sklerems.

Die Untersuchungen wurden in der Weise angestellt, daß die Haut des ganzen Körpers unmittelbar nach dem Tode abpräpariert wurde. Es wurde zunächst Gewicht und Oberfläche der Haut bestimmt, dann die Haut bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und im weiteren Verlauf der Fettgehalt von Herz, Leber und Gehirn untersucht. Infolge des nur auf bestimmte kleine Bezirke (Gesicht, Achseln, Glutaeus, Kniekehle) beschränkten Fettpolsters war das Abpräparieren der Haut sehr leicht. Ein subcutanes Gewebe, wie es beim älteren Säugling oder beim Erwachsenen die Regel ist, besteht bekanntlich (*v. Reuss* u. a.) nicht.

Tabelle 1. *Wassergehalt von 7 Frühgeborenen in Prozent.*

Frühgeburt, Fall	Name	Diagnose	Alter in Tagen	Gewicht g	Herz	Leber	Hirn	Haut	Hautgewicht in g
1	Gertrud F.	—	1	960	88,3	88,8	92,1	88,2	170,0
2	N. N.	—	1	770	86,6	—	97,7	86,0	88,1
3	N. N.	Sklerem	1	1040	—	82,4	91,9	59,9	115,7
4	Wbl. F.	„	2	1200	83,2	83,4	91,1	72,8	128,9
5	„ W.	Sklerödem	4	1062	90,8	85,2	93,0	79,8	152,7
6	„ W.	„	7	1060	93,5	86,7	92,1	76,9	140,9
7	Grete N.	Sklerem	5	1650	84,4	82,1	92,0	75,0	222,7

Ca. 60 g Flüssigkeit wurden beim Abpräparieren der Haut aufgefangen.

Die Untersuchungen über den Wassergehalt der Haut ergaben Werte, die den Befunden *Langsteins* und *Edelsteins* bei der Gesamtanalyse des Körpers entsprechen (79, 64 und 81,9%) bzw. etwas höher lagen. Als Normalwerte betrachten wir Fall 1 und 2 mit 88,2% bzw. 86,0%. Bei den Kindern mit Sklerem bzw. Sklerödem ist der Wassergehalt der Haut erheblich geringer, und zwar am geringsten bei denjenigen Fällen, die ein schweres Sklerem hatten. Der Wassergehalt des Gehirns zeigte die geringsten Schwankungen, auch der Wassergehalt von Leber und Herz ergab in allen Fällen ziemlich einheitliche Werte. Die Untersuchungen der Leber, des Gehirns und der Haut auf seinen Fettgehalt ergaben:

Tabelle 2. *Fettgehalt bei 7 Frühgeburten in Prozent des Gewichtes der Haut.*

Frühgeburt, Fall	Leber	Hirn	Haut
1	0,77	1,8	6,7
2	—	0,7	7,7
3	1,2	2,2	26,1
4	1,2	1,8	15,3
5	1,1	1,2	9,3
6	0,88	1,5	11,6
7	1,14	2,09	14,7

Tabelle 3. *Fettgehalt bei 7 Frühgeburten in Prozent der Trockensubstanz.*

Frühgeburt, Fall	Leber	Hirn	Haut
1	8,9	23,1	57,5
2	—	12,5	55,7
3	6,7	24,8	65,2
4	7,2	21,0	56,5
5	7,3	17,6	46,0
6	5,3	19,9	50,2
7	6,2	25,2	58,62

Der Fettgehalt der Haut bei den beiden normalen Frühgeborenen 1 und 2, sowie bei dem Frühgeborenen 5 mit leichtem Sklerödem ist verhältnismäßig niedrig, bei den Kindern mit Sklerödem aber hoch, und zwar sind die Werte um so höher, je stärker das Sklerem war. So zeigt das Frühgeborene 3 einen Wert von 26,1% gegenüber 6,7% bis 7,7% der beiden normalen Frühgeborenen. Berechnet man den Fettgehalt in Prozenten der Trockensubstanz, so sind die Werte aber ziemlich einheitlich, mit Ausnahme von Fall 5, der einen auffallend geringen Wert zeigt. *Es handelt sich also nur um eine scheinbare Fettanreicherung, die im umgekehrten Verhältnis zu dem Wasserreichtum der Haut besteht.*

Die Jodzahl des Hautfettes lag zwischen 42,8 und 50,8, also Werten, die von *Engel* und *Bode* als Normalwerte des Fetalfettes gefunden wurden.

Das Gewicht der Haut stimmt mit den Angaben *Vierordts* gut überein, der beim Neugeborenen einen Wert von 11,3% des Körpergewichtes angab. Das Gewicht der Haut bei den Frühgeborenen 2, 3 und 4 lag zwischen 10,7% und 11,5%, bei Kind 5, 6 und 7 zwischen 13,3% und 14,5%, bei dem normalen Frühgeborenen 1 17,7%. Mit welcher Einschränkung diese Werte zu beurteilen sind, zeigt das Frühgeborene 3

mit einem „normalen" Hautgewicht, obwohl gerade hier der Wasserverlust und die scheinbare Fetteinlagerung besonders hohe Werte erreichte.

Bei dem Abpräparieren der Haut der Frühgeborenen mit stärkerem Sklerödem bzw. Sklerem fällt, wie auch *Finkelstein* betont, auf, daß dabei reichlich Gewebsflüssigkeit abfließt. So konnten wir bei Fall 7 etwa 60 g Flüssigkeit auffangen, die in dem Subcutangewebe offenbar nicht gewebsgebunden war, ähnlich wie man das bei schweren Fällen von Anasarka beobachten kann. Die Überschwemmung des subcutanen Gewebes, die zum Teil auf Kosten des Wassergehaltes der Haut vor sich geht, scheint uns eines der wesentlichsten Momente des Sklerödems und Sklerems zu sein, die in der mangelhaften Entwicklung des Subcutangewebes sowie in einer ungenügenden Rückresorption bedingt ist, womit natürlich eine Erklärung für die letzten Ursachen dieser pathologischen Vorgänge noch nicht gefunden ist.

Der Fettgehalt der Leber zeigte leichte Schwankungen (zwischen 5,3 und 8,9%) der Trockensubstanz. Der Fettgehalt des Gehirns schwankte zwischen 12,5 und 25,2% der Trockensubstanz. Dabei ist auffallend der niedrige Fettgehalt des Gehirns der Frühgeburt 2, die das kleinste Geburtsgewicht (770 g) hatte.

Es war von vornherein anzunehmen, daß das Sklerödem bzw. Sklerem sich auch auf die Oberflächengröße der Frühgeborenen auswirkte. Auf die Schwierigkeit der Oberflächenbestimmung hat vor allem *v. Pfaundler* in seinen Körpermaßstudien an Kindern hingewiesen. Wir haben daher auch die Körperoberfläche ausgemessen, um Vergleichsmöglichkeiten mit den nach der Methode von *Benedict* und *Talbot* gewonnenen Werten zu erhalten ($O = 10\sqrt[3]{p^2}$).

Tabelle 4. *Körpergewicht und Oberfläche bei 7 Frühgeburten.*

Frühgeburt	Gewicht in g	Hautgewicht in g	Hautgewicht in % Körpergewicht	Gemessene Oberfläche in qcm	Berechnete Oberfläche in qcm*
1	960	170,0	17,7	950	995
2	770	88,1	11,5	760	840
3	1040	115,7	11,1	907	1026
4	1200	128,9	10,7	1056	1129
5	1062	152,7	14,4	1050	1033
6	1060	140,9	13,3	980	1031
7	1650	222,7	13,5	1290	1431

* Formel: $O = 10\sqrt[3]{p^2}$.

Bei den beiden normalen Frühgeborenen 1 und 2 fällt auf, daß die gemessene Oberfläche (Quadratzentimeter) beinahe die Zahl des Körpergewichtes (Gramm) ergibt. Auch das Frühgeborene 5 mit Sklerem

zeigt ähnliche Werte. Die berechnete Oberfläche ergab bei den ersten beiden Fällen einen höheren Wert, während er bei dem Fall 5 etwas tiefer lag. Diese rein empirisch gefundenen Werte können natürlich, ebensowenig wie die von *v. Pirquet* gefundenen Werte von Siqua, einen Anspruch auf Gesetzmäßigkeit beanspruchen; sie regen vielleicht zu weiteren Untersuchungen an, die gegebenenfalls auf einfache Weise einen Oberflächenwert bestimmen ließen. Bei den übrigen Frühgeborenen weichen diese Werte aber stark auseinander. Aber auch die nach *Benedict* und *Talbot* berechneten Oberflächenwerte stimmen mit den ausgemessenen Werten nicht überein und liegen zum Teil beträchtlich höher, so daß man nicht ohne weiteres berechtigt ist, etwa bei Gasstoffwechseluntersuchungen diese Werte für die Berechnung des Calorienbedarfes zu verwenden (*Benedict* und *Talbot*, *Schadow*).

Zusammenfassung.

Bei dem Sklerödem bzw. Sklerem der Frühgeborenen findet nur eine scheinbare Fettanreicherung in der Haut statt, die im umgekehrten Verhältnis zum Wasserreichtum der Haut steht. Es kommt zu einer Überschwemmung des Subcutangewebes mit Gewebsflüssigkeit, die zum Teil auf Kosten des Wassergehaltes der Haut vor sich geht. Als Ursache muß wohl die mangelhafte Entwicklung des Subcutangewebes sowie eine mangelnde Rückresorption angenommen werden. Der Wasser- und Fettgehalt der Leber und des Gehirns ergibt ziemlich einheitliche Werte bei normalen und an Sklerödem und Sklerem erkrankten Frühgeborenen. Das Sklerödem bzw. Sklerem wirkt sich auch auf die Oberflächengröße der Frühgeborenen aus. Bei einzelnen Kindern wurde rein empirisch eine gewisse Übereinstimmung der Oberflächengröße mit dem Körpergewicht beobachtet; bei anderen Frühgeborenen trifft dieses aber nicht zu. Ein Vergleich der nach dem Abpräparieren der Haut gemessenen Oberflächengröße mit der nach der Methode von *Benedict* und *Talbot* berechneten ergab keine einheitlichen Werte. Man ist daher nicht ohne weiteres berechtigt, etwa bei Gasstoffwechseluntersuchungen die berechneten Oberflächenwerte für die Bestimmung des Calorienbedarfes zu verwenden.

Literaturverzeichnis.

Engel u. *Bode*, Mschr. Kinderheilk. **8** (1910). — *Finkelstein*, Säuglingskrankheiten. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1921. — *Langstein* u. *Edelstein*, Z. Kinderheilk. **15** (1917). — *v. Pfaundler*, Z. Kinderheilk. **14** (1916). — *v. Reuss*, Die Krankheiten des Neugeborenen. Berlin: Julius Springer 1914. — *Schadow*, Jb. Kinderheilk. **126** (1930); **136** (1932).

Düsseldorf, Moorenstr. 5.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein*.)

Langfristige Untersuchungen des Mineral- und Wasserstoffwechsels bei Frühgeborenen*.

Von
Hans Paffrath und **Jules Massart****.

Mit 8 Textabbildungen.

Inhalt.

Einleitung (S. 343).
Methode (S. 347).
Mineralstoffwechsel (S. 347).
Wasserstoffwechsel (S. 348).
Versuchsanordnung (S. 348).
Kontrollversuche (S. 349).
Versuchsprotokolle (S. 350).
Besprechung der Versuchsergebnisse (S. 351).
Abhängigkeit des Mineralansatzes vom Angebot (S. 356).
Beziehungen zwischen Wasser- und Alkalistoffwechsel (S. 356).
Beziehungen zwischen dem Wasserstoffwechsel und dem Stoffwechsel der Gesamtmineralien und des Ca (S. 362).
Schlußfolgerungen (S. 363).
Zusammenfassung (S. 365).
Literaturverzeichnis (S. 366).

Die Anschauung von *Rominger* und *H. Meyer*[1], daß im jungen, wachsenden Organismus Salze und Wasser getrennte Wege gehen können, stellt etwas grundsätzlich Neues dar und ist für die Diätetik des Säuglings zweifellos von der größten Bedeutung. Während man früher[2] allgemein angenommen hat, daß die Retention der Mineralien hauptsächlich von den Bedürfnissen des Organismus abhängt, muß aus den Untersuchungen von *Rominger* und *H. Meyer*[1] der Schluß gezogen werden, daß auch das Angebot der Mineralien deren Retention in erheblichem Maße beeinflußt. Zwar zeigten die bisherigen kurzfristigen Mineralstoffwechseluntersuchungen bei künstlich ernährten Säuglingen eine höhere Mineralretention als bei Brustkindern; man

---

* Auszugsweise vorgetragen auf der 42. Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Dresden 1931.

** Assistent der Universitäts-Kinderklinik, Lüttich.

nahm aber an, daß in Perioden der Salzausschwemmung diese Retentionserhöhung ausgeglichen würde.

Rominger und *H. Meyer*[1] verfolgten in langfristigen, monatelang dauernden Bilanzversuchen den Mineralstoffwechsel von gesunden Säuglingen. Die mit relativ mineralreichen Kuhmilchmischungen ernährten Säuglinge zeigten stets absolut höhere Mineral-Retentionswerte als die Brustkinder. Perioden der Salzausschwemmung wurden nicht beobachtet. Diese von den genannten Autoren als „Supermineralisation" bezeichnete Erscheinung der vermehrten Mineralretention des Flaschenkindes geht aber nicht mit einer entsprechenden Wassereinlagerung einher; sie muß daher als „Trockenretention" aufgefaßt werden. Mit Recht folgern *Rominger* und *H. Meyer*[1], daß es neben den Wasser-, Fett- und Glykogendepots auch Salzdepots geben muß, in denen die über den Wachstumsbedarf hinaus aufgenommenen Salze in biologisch unwirksamer Form gestapelt werden.

Während man sich leicht vorstellen kann, daß bestimmte Mineralien, wie Ca, P und Mg, im Skeletsystem deponiert werden können, stößt die Annahme von Depots der leichtlöslichen Alkalien auf größere Schwierigkeiten. *Nonnenbruch* und *Morawitz*[3] halten eine Thesaurierung von Na für unmöglich, dagegen glauben sie, daß eine solche für K vorkommen kann. Nach den Untersuchungen von *Engels*[4], *Wahlgren*[5] und *Padtberg*[6] kann Kochsalz nach intravenöser Injektion von hypertonischen Salzlösungen vorübergehend in das Hautgewebe überwandern. *Magnus*[7] bezeichnete daher das Unterhautzellgewebe als „Chlordepot" des Körpers. Nach neueren Untersuchungen von *Mond* und *Netter*[8] kann Na in der Muskulatur gespeichert werden. Das Na ist an die Oberfläche der Muskelfaser gebunden. Dieses Membrandepot ist mobilisierbar; es enthält maximal 30 mg% Na.

Diese Alkali-„Depots" im Unterhautzellgewebe und in der Muskulatur dienen offenbar der Osmoregulation und müssen in ihrer Leistungsfähigkeit begrenzt sein. Ein mineralarm ernährter Organismus wird bei hohem Mineralangebot wohl seine „Depots" auffüllen können, aber nach einer gewissen Zeit muß deren Aufnahmefähigkeit erschöpft sein. Aus den Untersuchungen von *Rominger* und *H. Meyer*[1] geht aber hervor, daß das Flaschenkind die Alkalien monatelang ohne Unterbrechung „trocken" retiniert. Es ist aber nicht anzunehmen, daß die genannten Regulationsmechanismen immer nur zur Speicherung und nicht auch zur Abgabe der retinierten Ionen führen. Nach unserer Ansicht reichen sie nicht aus, um die beträchtlichen Alkalidepots zu erklären, die beim Flaschenkinde nach den Untersuchungen von *Rominger* und seinen Mitarbeitern[1, 9] vorhanden sein müssen.

Über die Größe der vermuteten Alkalidepots kann man sich einigermaßen orientieren, wenn man die in langfristigen Mineralstoffwechsel-

versuchen gefundenen Alkalibilanzen in Beziehung zur jeweiligen Gewichtskurve bringt. Wenn man annimmt, daß wie bei der physiologischen NaCl-Lösung rund 0,9 g retiniertes Alkalichlorid 100 g Wasser bindet, so muß jede Mehrretention an Alkalichlorid als „Trockenretention" aufgefaßt werden, wobei wir uns keineswegs auf das genannte Verhältnis 0,9 : 100 festlegen wollen. Sehr wahrscheinlich ist dieser Quotient sogar noch kleiner, da ja in allen Geweben noch andere Salze auf den osmotischen Druck einwirken und da ein Gewichtsanstieg nicht völlig mit dem Wasseransatz identifiziert werden kann.

Diese Daten sind aus den Arbeiten von *Rominger* und *H. Meyer*[1] und von *Rominger*, *Fasold* und *H. Meyer*[9] in Tab. 1 zusammengestellt, soweit sie künstlich ernährte Säuglinge betreffen und aus den Protokollen zu entnehmen waren. Einige Fälle der letzteren Arbeit konnten nicht mit aufgeführt werden, bei denen einige Bilanzen fehlten. In dieser Tabelle ist die Alkali-„Trockenretention" errechnet aus der Differenz der gesamten Alkaliretention (abzüglich 10% infolge Verlust durch den Schweiß [*Rominger* und *H. Meyer*[10]]) und der Alkalimenge, die im Verhältnis 0,9 : 100 an Wasser gebunden ist.

Tabelle 1.

Name	Versuchstage	Gewichtszunahme g	Alkaliretention absol. g	− 10% (Schweiß)	an H_2O gebunden	Trockenretent.	% zur korr. Retention
Baum	10	180	9,82	8,84	1,71	7,13	87,8
	34	270	26,08	23,47	2,43	21,04	
Hansen	30	750	15,82	14,24	6,75	7,49	52,5
Gurse*	34	940	17,69	15,92	8,46	7,46	46,8
Werner F.	9	230	4,95	4,46	2,07	2,39	53,7
	9	470	7,27	6,54	4,23	2,31	35,3
Franziska B.	27	710**	18,20	16,36	6,39	9,99	61,0
Kurt F.	15	450	7,22	6,50	4,05	2,47	37,7
		Durchschnitt:	**96,35**			**60,26**	= **62,5**

* Letzte Kuhmilchperiode.

** In 35 Tagen 920 g Gewichtszunahme; demnach schätzungsweise in 27 Tagen 710 g Gewichtszunahme.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß die Trockenretention der Alkalien bei künstlich ernährten Säuglingen ganz erheblich sein muß, wenn sie auch bei den einzelnen Fällen recht verschieden groß ist. Demnach werden 62,5%, also fast $^2/_3$ der gesamten retinierten Alkalien „trocken" retiniert, und nur etwa $^1/_3$ findet für den Körperaufbau Verwendung. Besonders eindrucksvoll sind die Werte von dem Kind Baum: innerhalb 44 Tagen (2 getrennte Perioden) wurden 32,31 g Alkalichlorid bei einer Gewichtszunahme von 550 g retiniert;

davon müssen also entsprechend der obigen Annahme 28,17 g (!) = 87,8% der Gesamtalkaliretention „trocken" retiniert worden sein. Da nach *Rominger* und *H. Meyer*[1] unter physiologischen Bedingungen Perioden der Salzausschwemmung nicht vorkommen, würde das Kind Baum bei künstlicher Ernährung im Laufe eines halben Jahres schätzungsweise 127 g (!) Alkalichlorid „trocken" retinieren. Aber auch dann, wenn man diesen Fall als Ausnahme ansieht und die gefundene starke Alkaliretention als zufällig deutet, so müssen beim künstlich ernährten Säugling ganz erhebliche Alkalidepots gebildet werden, in denen die Alkalisalze in biologisch unwirksamer Form vorliegen müssen. Es erscheint wenig wahrscheinlich, daß die Regulationsmechanismen des Gewebes derartige Mengen Alkalisalze binden können.

Rominger und *H. Meyer*[1] schließen aus ihren Untersuchungen, daß die Gesamtasche eines gesunden Flaschenkindes entsprechend dem anderen und höheren Salzangebot eine andere sein muß als beim gleich alten, gesunden Brustkinde. *Ein derartiger Nachweis steht für die Alkalien noch aus. Brock*[11] konnte feststellen, daß der Alkaligehalt seiner „Salzratten" nicht größer war als der der Kontrollratten. *Rominger*[12] schließt aus Versuchen an jungen Ratten, die nach längerer Darreichung von verschieden salzhaltiger Nahrung verascht wurden, daß die salzreich ernährten Tiere mehr Alkali im Durchschnitt retiniert haben, ohne gleichzeitig einen vermehrten Wassergehalt aufzuweisen, als die Kontrolltiere. *Wir können uns dieser Schlußfolgerung auf Grund der Versuchsprotokolle nicht anschließen:*

In Versuch III (Mschr. Kinderheilk. **41**, 72) betrug der Alkalichloridgehalt (in Prozent fettfreier Trockensubstanz) bei Ratten mit

Normalnahrung	Normalnahrung + 0,5 fachem Gehalt an KCl + NaCl
4,03	3,97
4,33	4,40
3,98	4,36
12,34	12,73

Die Salztiere hatten demnach einen höheren Alkalichloridgehalt von 3%, eine Differenz, die hart an der Fehlergrenze der Methode liegt, also keineswegs als überzeugend gelten kann, zumal die in Versuch IV aufgeführten Werte des Alkalichloridgehaltes zwischen den Kontroll- und Salztieren überhaupt keinen Unterschied im Durchschnitt zeigen!

Das Problem der „Supermineralisation" des künstlich ernährten Flaschenkindes und insbesondere das der Trockenretention der Alkalisalze schien uns von derartiger grundlegender Bedeutung für den Stoffwechsel des wachsenden Organismus zu sein, daß wir uns zur Aufgabe stellten, die bisher an ausgetragenen Säuglingen erhobenen

Befunde bei sonst gesunden, gut gedeihenden Frühgeborenen zu verfolgen. Die Untersuchungen wurden an 4 frühgeborenen Säuglingen angestellt, die *unter physiologischen Bedingungen* abwechselnd Frauenmilch, Buttermilch oder Mischungen aus beiden Milchen erhielten. Ganz besonders interessierten uns die Beziehungen zwischen Wasser- und Mineralstoffwechsel.

Methode. Die Versuchsanordnung war im Prinzip die gleiche wie die von *Rominger* und *Meyer*[1] angegebene. Um jedoch alle denkbaren und möglichen Fehlerquellen auszuschalten, die sich gerade in langfristigen Bilanzversuchen in verhängnisvoller Weise summieren können, wurden einige Änderungen vorgenommen.

Mineralstoffwechsel. Einfuhr: Um gleichmäßiges Material zur Verfügung zu haben, wurde jeweils für mehrere Perioden frisch abgedrückte Frauenmilch in einem großen Gefäß verrührt, in 500 ccm fassende Einmachgläser gefüllt und eingeeist. Die Milch wurde dann nach Bedarf wieder ausgeeist. Zur Analyse dienten sowohl aliquote Mengen Frischmilch wie solche ausgeeister Milch. Irgendwelche Veränderungen des Mineralgehaltes nach dem Auseisen zeigten sich niemals.

Als Buttermilch diente Eledon-Trockenbuttermilch, die in größeren Mengen in einem Glasgefäß luftdicht verschlossen und aufbewahrt wurde. Zur Trockenbuttermilch wurde so viel Soxhletscher Nährzucker zugegeben, daß die trinkfertige Menge 7% Nährzucker enthielt. Die Analysen sowohl der Frauenmilch wie der mit Nährzucker versetzten Trockenbuttermilch wurden in 4fachen Kontrollen gemacht.

Wir sehen in dieser Anordnung einen Vorzug gegenüber der von *Rominger* und *Meyer*[1], welche die Kinder an der Brust trinken ließen bzw. außerordentlich häufige Analysen der verabreichten Nahrung durchführen mußten.

Die täglichen Milchportionen wurden mit Pipette und Maßkolben genau abgemessen und in kleinen Portionen mit der Sonde zugeführt. Um die letzten Reste aus der Sonde zu entfernen, wurde stets mit einigen Kubikzentimetern Aqu. dest. nachgespült (siehe Kontrollversuche).

Ausfuhr: In monatelangen Vorversuchen suchten wir mit der von *Rominger* und *Meyer*[1] angegebenen Methode der „Wattehose" zur Auffangung der Ausscheidungen auszukommen; wir konnten uns aber von der Zuverlässigkeit dieser Methode bei den Frühgeborenen nicht überzeugen, da entweder die Gefahr von Verlusten besteht oder aber außerordentlich viel Watte verwendet werden muß. Im letzteren Falle aber muß mit Alkaliverlusten bei der Veraschung großer Wattemengen gerechnet werden. Auch *Boldt, Brahm* und *Andresen*[13], welche die Methode der Stoffwechselhose benutzten, verbrauchten viel größere Mengen als *Rominger* und *Meyer*[1], und zwar 700—500 g pro Tag. Wir suchten deswegen mit möglichst wenig Watte auszukommen, indem wir nur den Stuhl in einer Wattehose auffingen, den Urin aber mittels einer kurzen Schlauchleitung in ein Gefäß ableiteten, was ohne Schwierigkeiten gelang, da wir nur männliche Frühgeborene zur Untersuchung heranzogen. Auf diese Weise kamen wir mit etwa dem 10. Teil der sonst erforderlichen Wattemenge aus; wir verbrauchten einschließlich der zur Erfassung des Schweißes erforderlichen Watte nur etwa 50 g Watte pro Tag. Diese Methode hat sich bei unseren Frühgeborenen außerordentlich bewährt, die auch in den langfristigen Versuchen nicht besonders fixiert zu werden brauchten, da die frühgeborenen Säuglinge schon physiologischerweise eine bemerkenswerte Bewegungsarmut aufweisen (*Eckstein* und *Paffrath*[14]).

Zur Erfassung des Mineralverlustes durch den *Schweiß* wurden die Frühgeborenen (ohne Hemd usw.) vollständig in eine dünne Wattelage gepackt; nur das Gesicht blieb frei. Diese Wattelage wurde täglich ausgewechselt; gleichzeitig wurde der ganze Körper des Kindes mit feuchter Watte gründlich gereinigt und abgerieben. Wir glauben, auf diese Weise jeden Verlust durch den Schweiß vermieden zu haben.

Nur ausnahmsweise trat geringes Speien auf. Die gespeiten Mengen wurden quantitativ in der vorgelegten Watte aufgefangen und zur „Ausfuhr" gegeben. Dieser Fehler wird daher in der „Bilanz" wieder ausgeglichen.

Die Watte mit dem Schweiß und Stuhl ließ sich ohne Schwierigkeit in großen Quarzschalen veraschen. Der getrennt aufgefangene Urin wurde zur Trockne verdampft und ebenfalls in Quarzschalen trocken verascht. Selbstverständlich wurden Glühverluste (Erhitzen höchstens bis zur beginnenden Rotglut) peinlichst vermieden. Außerdem wurde stets häufig mit Salzsäure extrahiert, um die leicht flüchtigen Alkalien schon im Beginn der Veraschung nach Möglichkeit herauszulösen. Die salzsauren Extrakte wurden schließlich vereinigt, da es uns auf die Aufstellung der Gesamtbilanzen ankam.

Die Bestimmung der *Gesamtmineralien* erfolgte durch Eindampfen eines aliquoten Teiles der vereinigten salzsauren Extrakte in der Platinschale und nachfolgend vorsichtiges Erhitzen (beginnende Rotglut!) bis zur Gewichtskonstanz. Die *Alkalien* wurden nach *Aron*[15] als Chloride bestimmt; auf eine getrennte Bestimmung des Na und K wurde verzichtet. Ferner wurde das Ca nach Oxalsäurefällung mit Kaliumpermanganat titriert. In den Tabellen und Kurven sind die Alkalien als Chloride aufgeführt, während das Calcium auf Ca berechnet wurde. Die Analysen der Einfuhr wurden auf die gleiche Weise ausgeführt. Nur gut übereinstimmende Doppelanalysen (bei der Einfuhr 4fache Kontrollen) wurden gewertet (für Gesamtmineralien 1%, für Gesamtalkalien 1,5%, für Ca 0,5% Fehler maximal!), sonst wurden die Analysen aus den vorliegenden salzsauren Extrakten wiederholt.

Wasserstoffwechsel: Als einziges Kriterium des Wasserstoffwechsels diente das Gewicht, das bei jeder neuen Versuchsperiode immer in gleicher Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme auf einer empfindlichen Waage bis auf 1 g ermittelt wurde. Die getrennt aufgefangenen Urinmengen wurden zwar gemessen und protokolliert, wir haben aber auf eine getrennte Darstellung der renalen und der extrarenalen Ausscheidung verzichtet, da es uns nur ebenso wie beim Mineralstoffwechsel auf „Wasserbilanzen" ankam. Wir sind uns bewußt, daß die von Periode zu Periode ermittelten Gewichtsdifferenzen durchaus nicht immer als „Wasserbilanzen" anzusehen sind, daß vor allem bei relativer Unterernährung die „Wasserstandslinie" täuscht, worauf auch *Rominger*[12] hingewiesen hat. Der Energiequotient der Nahrung (Cal. pro Kilogramm Körpergewicht) wurde deswegen besonders berücksichtigt und in die Kurven mit eingetragen.

Versuchsanordnung. Um die Mineralbilanzen mit den „Wasserbilanzen" in exakte Beziehung bringen zu können, wurden die einzelnen Versuche in unmittelbar aufeinanderfolgende Perioden von je 3—6 Tagen Dauer eingeteilt. Periodenwechsel und Gewichtsbestimmung erfolgten immer zusammen und stets zur gleichen Tageszeit. Daher

können die von Periode zu Periode beobachteten Gewichtsdifferenzen unmittelbar auf die Mineralbilanz der betreffenden Periode bezogen werden. Dieser Quotient $\frac{\text{Mineralbilanz}}{\text{„Wasserbilanz“}}$ wurde für jede Periode errechnet; die eingetragenen Werte bedeuten g Mineralretention auf 100 g „Wasserretention“. Dieser Quotient gilt auch für negative Bilanzen. Er ist nur dann nicht zu errechnen, wenn die beiden Bilanzen verschiedene Vorzeichen haben, was nur ganz ausnahmsweise bei annäherndem Gewichtsstillstand beobachtet wurde.

Kontrollversuche. Während bei der Feststellung der Gewichtsdifferenzen unter den oben beschriebenen Bedingungen kaum Fehler möglich sein dürften, ist nach unserer Erfahrung bei der Ermittlung der Mineralbilanzen mit einer gewissen Fehlerbreite zu rechnen. Diese Fehlermöglichkeiten liegen vorwiegend auf der Verlustseite (Verluste bei der Fütterung, beim Speien, beim Auffangen der Ausscheidungen, beim Veraschen der mit Stuhl usw. getränkten Watte); sie gleichen sich also keineswegs aus. *Jeder Verlust wird aber in der Bilanz als „Retention“ geführt, ein Fehler, der sich in langfristigen Versuchen in verhängnisvoller Weise summiert* und der bei mineralreichem Angebot stärker als bei mineralarmer Nahrung eine Retention vortäuscht. Die Verluste können an sich minimal, ja sogar bei sorgfältigem Arbeiten überhaupt nicht zu bemerken sein, wir müssen aber betonen, daß sowohl bei der Einfuhr wie beim Sammeln der Ausscheidungen usw. so viele Einzelmanipulationen nötig sind, die alle mehr oder weniger große „unmerkliche“ Verlustmöglichkeiten in sich bergen und als Summe doch einen beachtlichen Fehler darstellen.

Wir halten es daher für richtiger, den unvermeidlichen Fehler der jeweils geübten Methodik zu kennen und ihn bei der Berechnung der Werte zu berücksichtigen. Wir suchten diesen Fehler auf folgende Weise zu ermitteln:

600 ccm Eledon-Buttermilch + 7% Nährzucker wurden in genau 2 gleiche Portionen geteilt:

I. 300 ccm wurden nach der üblichen Methode verascht; ferner wurden 200 g Watte getrennt verascht; die salzsauren Extrakte beider Aschen wurden vereinigt und analysiert.

II. 300 ccm wurden durch eine zur Fütterung der Frühgeborenen verwendeten Sonde gegossen, dann wurde wie bei der Milchdarreichung im Versuch mit einigen Kubikzentimetern Aqu. dest. nachgespült. Die ausfließende Menge wurde in einem Gefäß, in dem sich 200 g Watte befanden, aufgefangen. Die mit Milch befeuchtete Watte wurde getrocknet und in der üblichen Weise verascht und analysiert. Die Resultate der Analysen von je 4 Kontrollen wurden miteinander verglichen. Dabei ergab für das Verfahren II, das der Fütterung, dem Auffangen und Veraschen des Originalversuches entsprach, im Vergleich zu dem Verfahren I (entsprechend der Einfuhranalyse) ein Verlust von

3,6% für die Gesamtmineralien,
5,3% „ „ Gesamtalkalien,
2,1% „ das Calcium.

Hieraus geht hervor, daß etwa 2% bei der Fütterungs- und Auffangetechnik — bei Ca sind Glühverluste auszuschließen — und etwa 3% durch Glühverluste zu Verlust gegangen sind. Wir haben daher in unseren Bilanzen eine Korrektur vorgenommen, indem wir

für die Gesamtmineralien 3%
„ „ Gesamtalkalien 5%
„ das Calcium 2%

der Einfuhr in Abzug brachten.

Versuchsprotokolle. Die Untersuchungen wurden an 4 Frühgeborenen angestellt:

Franz L. . .	12	Perioden	von	insgesamt	57	Tagen	Dauer
Robert K. . .	13	„	„	„	60	„	„
Hans N. . . .	14	„	„	„	63	„	„
Egon v. R. .	4	„	„	„	23	„	„

Die einzelnen Daten der Versuchsperioden sind aus den Tab. 2—5 zu entnehmen. Aus den Tabellen ist ferner der Energiequotient der Nahrung, der Quotient $\frac{\text{Mineralbilanz}}{\text{„Wasserbilanz“}}$ (s. S. 348) für die Gesamtmineralien und die Gesamtalkalien und die auf die Einfuhr bezogene prozentuale Ca-Retention zu ersehen.

Franz L. Frühgeburt im 8. bis 9. Schwangerschaftsmonat. Geburt spontan, Geburtsgewicht 1600 g, Länge 43 cm, Kopfumfang 30,5 cm, Brustumfang 27 cm. Familienanamnese o. B. Tiefster Stand des Gewichtes am 4. Lebenstage (1400 g). Das Geburtsgewicht wurde am 12. Lebenstage wieder erreicht. Beginn der Perioden am 16. Lebenstage. Gewicht 1730 g.

Ziemlich dürftiges, unreifes Frühgeborenes. Geringes Fettpolster, Lanugobehaarung. Geringer Kuppenweichschädel. Leichte conjunctivale Injektion. Kein pathologischer Organbefund. Kind muß mit der Sonde ernährt werden. Nahrung Frauenmilch (350 g täglich in den Tagen vor dem Versuch). Kind schreit kräftig.

Beobachtungen während der Stoffwechselperioden: Kein Erbrechen, kein Speien, Stühle stets breiig bis geformt, 1—3mal täglich. Kein Fieber. Am 22. Versuchstage vorübergehende Temperaturzacke bis 38,2°. Kein pathologischer Organbefund (Überhitzung?). Am Ende der Buttermilchperiode (43—45 Versuchstage) sieht das Kind etwas geschwollen aus, ohne nachweisbare Ödeme zu zeigen.

Kind hat sich ausgezeichnet entwickelt. Wohlbefinden.

Robert K. Frühgeburt im 9. Schwangerschaftsmonat. Geburt spontan. Geburtsgewicht 2100 g. Länge 48 cm, Kopfumfang 29 cm, Brustumfang 27 cm. Familienanamnese fehlt (Findelkind). In die Klinik aufgenommen am 3. Lebenstage mit einem Gewicht von 1920 g. Versuchsbeginn am 12. Lebenstage, Gewicht 1930 g.

Gut proportioniertes Frühgeborenes. Fettpolster noch schlecht entwickelt, Lanugobehaarung. Kein Sklerödem, kein Weichschädel. Kind trinkt schlecht spontan. Ernährung vor dem Versuch: 400 g Frauenmilch täglich.

Beobachtungen während der Versuchsperioden: Stühle normal breiig bis geformt, 2—3mal täglich. Gelegentlich geringfügiges Speien (quantitativ aufgefangen!). Gelegentlich Temperaturzacken bis 38° ohne pathologischen Organbefund (Überhitzung?). Gegen Ende der Buttermilchperiode (42—45 Versuchstage) sieht Kind etwas „geschwollen“ aus, ohne nachweisbare Ödeme zu zeigen. Stets gutes Allgemeinbefinden.

Hans N. Frühgeburt, angeblich im 7. Schwangerschaftsmonat geboren. Geburt spontan. Geburtsgewicht 1520 g. Länge 42 cm, Kopfumfang 30 cm, Brustumfang 27,5 cm. Familie o. B. Mäßiger Ikterus. Am 4. Lebenstage tiefster Gewichtsstand: 1380 g. Bisherige Ernährung: Frauenmilch. Beginn der Versuchsperioden am 12. Lebenstage, Gewicht 1515 g.

Unreifes, dürftiges Frühgeborenes, grazil, Fettpolster kaum vorhanden, Lanugobehaarung. Geringe conjunctivale Injektion. Sonst kein pathologischer Organbefund. Kein Sklerödem.

Beobachtungen während der Stoffwechselperioden: Gutes Allgemeinbefinden, kein Fieber, normale breiige bis geformte Stühle 1—3mal täglich. Keine Ödeme. Kind hat sich während der Untersuchung ausgezeichnet entwickelt, leidliches Fettpolster angesetzt. Haut rosig. Es trinkt nicht aus der Flasche.

Egon v. R. Frühgeburt im 8. Schwangerschaftsmonat. Geburt spontan, Geburtsgewicht 1850 g. Länge 43 cm, Kopfumfang 31 cm, Brustumfang 26,5 cm. Familie o. B. Niedrigster Gewichtsstand am 6. Lebenstage (1730 g). Ernährung vor dem Versuch: 300 g Frauenmilch täglich. Beginn der Stoffwechselperioden am 12. Lebenstage, Gewicht 1774 g.

Unreifes, graziles Frühgeborenes, Haut faltig, keine Sklerödeme, noch geringer Ikterus. Fettpolster kaum entwickelt. Kein pathologischer Organbefund. Lanugobehaarung.

Beobachtungen während der Stoffwechselperioden: Gutes Allgemeinbefinden. Stühle normal breiig, 2—3mal täglich. Keine Ödeme. Am 9. Versuchstage Temperaturzacke bis 40°, kein pathologischer Organbefund (Überhitzung?), sonst keine Hyperthermie. Gelegentlich geringfügiges Spucken.

Im Anschluß an die erste Buttermilchperiode, in der das Kind breiige Stühle, 2—3mal täglich hatte, wurde eine 2. Buttermilchperiode angesetzt. Am 4. Tage dieser Periode wurden die Stühle gehäuft und dünnbreiig bis wässerig. Spucken. Die Periode wurde daher abgebrochen und nicht gewertet. Nach Teepause und Umsetzen auf Frauenmilch weiter gutes Gedeihen bei normalen Stühlen. Aus diesem Grunde wurden die Stoffwechseluntersuchungen nur bis einschließlich der 1. Buttermilchperiode durchgeführt.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Bei den 4 Frühgeborenen, die wir zur Untersuchung herangezogen hatten, handelte es sich um unreife Säuglinge mit kaum entwickeltem Fettpolster, die am 12. bzw. 16. Lebenstage in den Versuch genommen wurden, nachdem sie den tiefsten Punkt der physiologischen Gewichtsabnahme überschritten hatten und bereits die ihnen calorisch zustehende Nahrungsmenge vertragen konnten. Bei 2 Kindern (L. und K.) wurde die Nahrung nach 2 kurzen Frauenmilchperioden durch Darreichung eines Gemisches von Frauen- und Buttermilch mit Mineralien angereichert (25 Tage). Im Anschluß hieran wurde eine sehr mineralreiche Nahrung (Buttermilch) 13 Tage lang verabreicht. Dann wurden die Kinder wieder auf Frauenmilch umgesetzt, um festzustellen, wieviel der in den mineralreichen Perioden retinierten Salze durch den Nahrungswechsel wieder ausgeschieden werden.

Tabelle 2.

Periode	Tage	Gewichtszunahme	Nahrung			Gesamtmineralien				
			Milch	ccm pro die	Energie-Quotient	Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	korr. Bilanz	Quoti
		1730*								
I	4	+95	F.M.	350	138	2,853	1,980	+ 0,873	+ 0,787	0,8
II	4	+135	„	350	129	2,853	1,686	+ 1,167	+ 1,081	0,8
III	4	+171	F.M. + B.M. + 2,5% N.Z.	350	104	7,087	5,139	+ 1,948	+ 1,735	1,0
IV	5	+196	desgl.	350	96	8,857	5,175	+ 3,672	+ 3,406	1,5
V	5	+146	desgl.	350	89	8,575	5,381	+ 3,194	+ 2,937	2,0
VI	7	+128	desgl.	350	84	12,065	7,550	+ 4,515	+ 4,153	3,2
VII	4	+109	desgl.	400	92	7,840	5,010	+ 2,830	+ 2,595	2,3
VIII	6	+402	Eledon-B.M. + 7% N.Z..	500	120	24,765	19,208	+ 5,557	+ 4,814	1,1
IX	7	+221	desgl.	550	119	31,780	27,879	+ 3,901	+ 2,948	1,3
X	3	−68	F.M.	575	122	3,515	4,594	− 1,085	− 1,190	1,7
XI	4	+23	„	575	123	4,301	4,050	+ 0,251	+ 0,122	0,5
XII	4	+74	„	575	121	4,301	3,447	+ 0,854	+ 0,725	0,9
		3364								

* Gewicht im Beginn des Versuches.

Tabelle 3.

Periode	Tage	Gewichtszunahme	Nahrung			Gesamtmineralien				
			Milch	ccm pro die	Energie-Quotient	Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	korr. Bilanz	Quoti
		1973*								
I	4	+81	F.M.	400	138	3,261	2,772	+ 0,550	+ 0,391	0,9
II	4	+74	„	400	133	3,261	3,331	− 0,070	− 0,168	0,2
III	4	+140	1/2 F.M.+ 1/2 B.M.+ 2 1/2 N.Z.	400	111	8,098	5,910	+ 2,188	+ 1,945	1,3
IV	5	+132	desgl.	400	105	10,122	7,043	+ 3,079	+ 2,784	2,2
V	5	+108	desgl.	400	100	9,800	6,186	+ 3,614	+ 3,320	3,0
VI	7	+112	desgl.	400	95	13,727	10,098	+ 3,629	+ 3,217	2,8
VII	4	+113	desgl.	450	103	8,824	6,233	+ 2,591	+ 2,326	2,0
VIII	6	+320	Eledon-B.M. + 7% N.Z.	500	121	24,765	20,082	+ 4,683	+ 3,941	1,2
IX	7	+215	desgl.	550 + 50 Aq. calics**	122	32,065	27,687	+ 4,378	+ 3,416	1,5
X	3	−110	F.M.	575	125	3,515	6,171	− 2,656	− 2,760	2,5
XI	4	±0	„	575	127	4,301	4,280	+ 0,021	− 0,108	·
XII	4	+30	„	575	126	4,301	4,289	+ 0,012	− 0,117	·
XIII	3	+50	„	575	124	3,515	2,981	+ 0,528	+ 0,427	0,8

* Gewicht im Beginn des Versuches.

** In Periode IX wurden außer 550 ccm Buttermilch täglich 50 ccm Aqu. calcis verabrei

Franz L.

Gesamtalkalien					Calcium				
Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	korr. Bilanz	Quotient	Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	korr. Bilanz	% der Einfuhr
1,610	0,978	+ 0,632	+ 0,551	0,58	0,360	0,304	+ 0,056	+ 0,049	13,6
1,610	0,792	+ 0,818	+ 0,737	0,55	0,360	0,306	+ 0,054	+ 0,047	13,1
3,794	2,210	+ 1,584	+ 1,394	0,81	1,053	0,946	+ 0,107	+ 0,086	8,2
4,743	2,922	+ 1,821	+ 1,584	0,81	1,316	0,766	+ 0,540	+ 0,514	39,2
4,904	2,925	+ 1,979	+ 1,734	1,18	1,303	0,847	+ 0,456	+ 0,430	32,4
6,866	4,549	+ 2,317	+ 1,974	1,53	1,825	0,847	+ 0,978	+ 0,942	51,6
4,484	2,710	+ 1,794	+ 1,570	1,44	1,192	0,653	+ 0,539	+ 0,515	43,4
12,870	9,159	+ 3,711	+ 3,068	0,76	3,540	2,899	+ 0,641	+ 0,563	15,9
16,518	14,581	+ 1,937	+ 1,111	0,50	4,543	3,456	+ 1,071	+ 0,980	21,6
1,984	2,800	— 0,816	— 0,915	1,34	0,443	0,444	— 0,001	— 0,010	— 2,2
2,548	2,379	+ 0,169	+ 0,042	0,18	0,568	0,484	+ 0,084	+ 0,073	12,9
2,548	1,798	+ 0,750	+ 0,623	0,84	0,568	0,475	+ 0,093	+ 0,082	14,5

Robert K.

Gesamtalkalien					Calcium				
Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	korr. Bilanz	Quotient	Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	korr. Bilanz	% der Einfuhr
1,840	1,581	+ 0,259	+ 0,166	0,20	0,412	0,339	+ 0,073	+ 0,065	+ 15,4
1,840	1,397	+ 0,443	+ 0,351	0,49	0,412	0,565	— 0,153	— 0,161	— 39,1
4,336	2,679	+ 1,657	+ 1,451	1,04	1,203	0,985	+ 0,218	+ 0,194	+ 16,1
5,420	3,596	+ 1,824	+ 1,553	1,18	1,504	1,153	+ 0,350	+ 0,321	+ 21,2
5,605	3,149	+ 2,456	+ 2,166	2,00	1,489	0,913	+ 0,576	+ 0,547	+ 36,9
7,847	5,354	+ 2,493	+ 2,096	1,78	2,085	1,514	+ 0,571	+ 0,530	+ 25,4
5,044	3,144	+ 1,900	+ 1,648	1,46	1,340	1,112	+ 0,228	+ 0,202	+ 15,0
12,870	10,625	+ 2,845	+ 2,402	0,69	3,540	3,042	+ 0,498	+ 0,428	+ 12,1
16,518	14,043	+ 2,475	+ 1,650	0,77	4,837	3,993	+ 0,844	+ 0,748	+ 15,5
1,983	3,777	— 1,794	— 1,893	1,73	0,433	0,676	— 0,242	— 0,251	— 55,8
2,548	2,452	+ 0,096	— 0,031	·	0,570	0,460	+ 0,110	+ 0,099	+ 17,4
2,548	2,625	— 0,077	— 0,204	·	0,570	0,464	+ 0,106	+ 0,095	+ 16,7
1,983	1,777	+ 0,206	+ 0,107	0,28	0,433	0,343	+ 0,090	+ 0,082	+ 18,9

Tabelle 4.

Periode	Tage	Gewichts-zunahme	Nahrung			Gesamtmineralien				
			Milch	ccm pro die	Energie-Quotient	Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	korr. Bilanz	Quotien
		1515*								
I	4	+81	Fr.M. + B.M. + 2,5% N.Z.	250	99	4,990	3,552	+ 1,438	+ 1,288	1,59
II	6	+202	Eledon + B.M. + 7% N.Z.	250	103	12,382	7,902	+ 4,480	+ 4,109	2,03
III	6	+122	desgl.	300	114	14,857	12,554	+ 2,303	+ 1,857	1,52
IV	4	—80	Fr.M.	320	119	2,393	3,695	— 1,302	— 1,373	1,71
V	4	+63	„	320	120	2,393	2,453	— 0,060	— 0,131	·
VI	3	+5	„	320	118	1,795	1,810	— 0,025	— 0,079	·
VII	7	+160	„	400	141	5,236	5,001	+ 0,235	+ 0,078	0,49
VIII	5	+112	„	400	132	3,740	3,375	+ 0,365	+ 0,253	0,23
IX	5	+300	Eledon + B.M. + 7% N.Z.	450	135	18,580	13,275	+ 5,305	+ 4,748	1,58
X	7	+115	desgl.	450	128	26,002	23,396	+ 2,606	+ 1,822	1,58
XI	5	+143	desgl.	500	131	20,630	19,068	+ 1,562	+ 0,943	0,66
XII	2	—66	Fr.M.	500	130	1,878	4,402	— 2,624	— 2,680	4,05
XIII	2	—12	„	500	130	1,878	1,890	— 0,012	— 0,068	0,56
XIV	3	—11	„	500	129	2,817	2,863	— 0,046	— 0,130	1,18

* Gewicht im Beginn des Versuches.

Tabelle 5.

Peri-ode	Tage	Ge-wicht	Zu-nahme	Nahrung			Gesamtmineralien				
				Milch	ccm*	Energie-Quotient	Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	korrig. Bilanz	Quotient
I	7	1774 1938	+164	F.M.	2404	132	4,515	3,883	+ 1,432	+ 1,297	0,79
II	7	1938 2068	+130	F.M.	2590	132	4,866	3,550	+ 1,316	+ 1,166	0,90
III	6	2068 2210	+142	F.M.	2410	132	4,526	3,104	+ 1,422	+ 1,296	0,91
IV	3	2210 2460	+250	B.M. + 7% N.Z.	1260	132	6,969	4,969	+ 1,986	+ 1,777	0,71

* Kubikzentimeter pro Periode.

Das 3. Kind (N.) erhielt in 3 aufeinanderfolgenden Perioden von insgesamt 16 Tagen Frauenmilch-Buttermilch-Gemisch bzw. reine mit N.Z. angereicherte Buttermilch. An diese wurden 5 Frauenmilchperioden von insgesamt 24 Tagen angeschlossen; dann folgten 3 Buttermilchperioden von insgesamt 17 Tagen. Zum Schluß wurden 3 Frauenmilchperioden von insgesamt 7 Tagen durchgeführt.

Hans N.

Gesamtalkalien					Calcium				
Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	korr. Bilanz	Quotient	Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	korr. Bilanz	% der Einfuhr
2,740	1,876	+ 0,864	+ 0,727	0,89	0,754	0,416	+ 0,338	+ 0,323	+ 42,8
6,435	4,255	+ 2,180	+ 1,858	0,92	1,770	1,057	+ 0,711	+ 0,676	+ 38,0
7,722	6.125	+ 1,597	+ 1,211	0,99	2,124	1,730	+ 0,394	+ 0,352	+ 15,3
1,418	1,918	— 0,500	— 0,571	0,71	0,316	0,542	— 0,226	— 0,232	— 73,4
1,418	1,255	+ 0,163	+ 0,092	0,15	0,316	0,369	— 0,053	— 0,059	— 18,7
1,064	1,084	— 0,020	— 0,073	·	0,237	0,237	± 0	— 0,005	— 2,1
3,104	1,881	+ 1,223	+ 1,068	0,67	0,692	0,788	— 0,096	— 0,109	— 15,8
2,216	1,449	+ 0,767	+ 0,656	0,55	0,494	0,507	— 0,013	— 0,023	— 4,7
9,652	6,382	+ 3,270	+ 2,787	0,93	2,655	2,015	+ 0,640	+ 0,507	+ 21,1
13,510	12,331	+ 1,179	+ 0,504	0,44	3,717	3,557	+ 0,160	+ 0,086	+ 2,3
10,720	9,762	+ 0,960	+ 0,424	0,30	2,950	2,758	+ 0,192	+ 0,133	+ 4,5
1,113	1,748	— 0,635	— 0,691	1,05	0,227	0,535	— 0,308	— 0,313	— 138,0
1,113	1,124	— 0,011	— 0,067	0,56	0,227	0,138	+ 0,089	+ 0,084	+ 37,0
1,670	1,707	— 0,052	— 0,080	0,73	0,341	0,190	+ 0,151	+ 0,144	+ 42,2

Egon v. R.

Gesamtalkalien					Calcium				
Einfuhr	Einfuhr − 5 %	Ausfuhr	korrig. Bilanz	Quotient	Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	korrig. Bilanz	% der Einfuhr
2,713	2,584	1,793	+ 0,791	0,48	0,546	0,516	+ 0,030	+ 0,019	+ 3,5
2,928	2,774	2,158	+ 0,616	0,47	0,588	0,512	+ 0,076	+ 0,064	+ 10,9
2,726	2,590	1,868	+ 0,722	0,51	0,547	0,555	— 0,008	— 0,019	— 3,5
266	5,003	3,768	+ 1,235	0,50	0,976	0,788	+ 0,188	+ 0,168	+ 17,2

Das 4. Frühgeborene (v. R.) kann zu den Brustkindern von *Rominger* und *Meyer*[1] in Parallele gesetzt werden, da es in den ersten 3 Perioden von insgesamt 20 Tagen ausschließlich Frauenmilch bekommen hatte. Nur zum Schluß wurde eine Buttermilchperiode von 3 Tagen durchgeführt, um die Umstellung von mineralarmer zu mineralreicher Nahrung zu verfolgen.

Abhängigkeit des Mineralansatzes vom Angebot. Bei allen Kindern zeigte sich, daß die Retention aller untersuchten Mineralien weitgehend vom Angebot abhängig war. Während der Frauenmilchperiode war der Salzansatz wesentlich niedriger als während der Buttermilchperioden. Am stärksten war diese Abhängigkeit bei den Gesamtmineralien und beim Calcium, etwas geringer bei den Alkalien. Perioden der Salzausschwemmung wurden während der Buttermilchperioden — auch bei einer Dauer von 38 Tagen — nicht beobachtet. Diese vermehrte Salzretention war kurz nach dem Umsetzen von Frauenmilch auf Buttermilch besonders stark und ging während der Buttermilchperioden etwas zurück. *Wir können also die bei ausgetragenen Säuglingen von Rominger und Meyer*[1] *gefundene „Supermineralisation" des Flaschenkindes auch für das Frühgeborene bestätigen.*

Nach dem Umsetzen von mineralreicher Buttermilch auf mineralarme Frauenmilch beobachteten wir eine ganz erhebliche Ausschwemmung der vorher übermäßig retinierten Mineralien, ähnlich wie es aus den Versuchen von *Boldt, Brahm* und *Andresen*[13] hervorgeht. Die Ausschwemmung war stets bei den Gesamtmineralien am stärksten. Diese Mineralausschwemmung zieht sich offenbar über eine recht lange Zeitspanne hin, was vor allem aus Tab. 4 und Abb. 3 hervorgeht. Nach dem ersten Umsetzen von Buttermilch auf Frauenmilch (Fall N.) blieben die Bilanzen der Gesamtmineralien 18 Tage lang negativ, bzw. etwa ± 0; die des Calciums blieben sogar während der 23tägigen Frauenmilchdarreichung negativ! Man hat durchaus den Eindruck, daß *sich der Mineralbestand des Körpers wieder den natürlichen Verhältnissen des Brustkindes angleicht.* Diese Schlußfolgerung haben auch *Boldt, Brahm* und *Andresen*[13] aus ihren Untersuchungen gezogen.

Beziehungen zwischen Wasser- und Alkalistoffwechsel.

Wie eingangs erwähnt, ist die Frage der „Trockenretention" der Mineralien, insbesondere der Alkalien von besonderem Interesse. Um einen Überblick über die Beziehungen des Mineralstoffwechsels zum Wasserstoffwechsel bei unseren Frühgeborenen zu gewinnen, wurden die pro Periode erhaltenen Alkali- und „Wasser"-Bilanzen im Verhältnis 1 : 100 kurvenmäßig in den Abb. 1—8 zusammengestellt. Ferner wurde der Energiequotient der Nahrung und in einigen Abbildungen (1 und 2) auch der Quotient $\frac{\text{Alkalibilanz}}{\text{„Wasserbilanz"}}$ eingetragen. In den Abb. 1, 2, 5 und 6 wurden die Bilanzen von Periode zu Periode addiert. Da die Abszisse die Zeit wiedergibt, ist die Kurve der „Wasserbilanzen" mit der Gewichtskurve identisch, während die Kurve der Alkalibilanzen die Menge der in der gleichen Zeit retinierten Alkalien

anzeigt. Der Maßstab $\frac{1}{100}$ für $\frac{\text{Alkalibilanz}}{\text{Gewichtszunahme}}$ entspricht ungefähr der eingangs (S. 345) erwähnten Annahme, daß die retinierten Alkalisalze mindestens die 100fache Menge Wasser etwa wie bei einer physiologischen NaCl-Lösung binden. Bei einem parallelen Verlauf beider

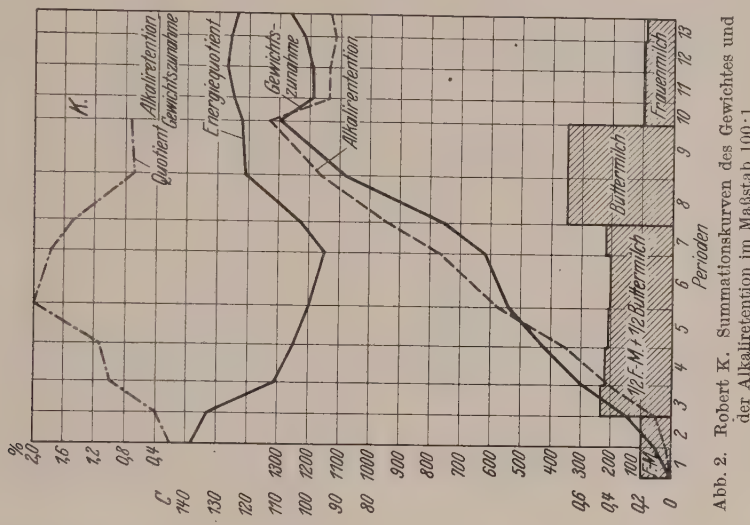


Abb. 2. Robert K. Summationskurven des Gewichtes und der Alkaliretention im Maßstab 100:1.

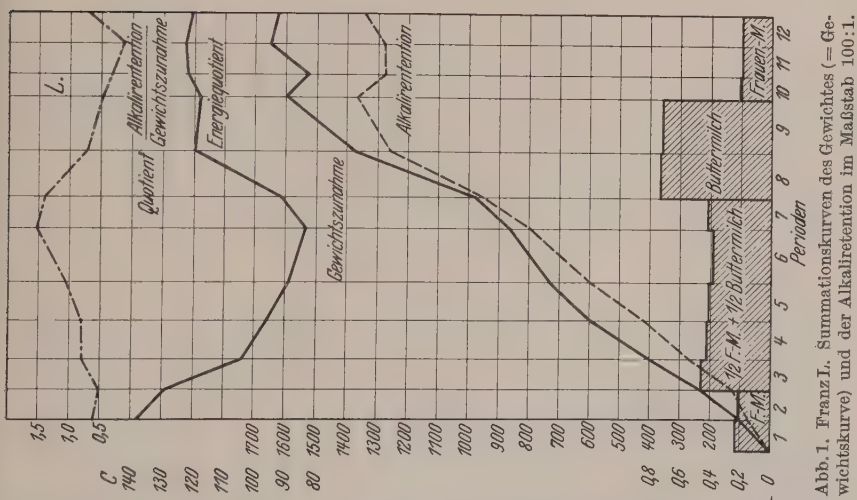


Abb. 1. Franz L. Summationskurven des Gewichtes (= Gewichtskurve) und der Alkaliretention im Maßstab 100:1.

Bilanzkurven wurde demnach die 100fache Menge Wasser im Vergleich zum Alkali retiniert bzw. ausgeschieden. Bei einem steileren Verlauf der Gewichtskurve im Vergleich zur Alkalikurve wurde entsprechend weniger Alkali als Wasser, beim umgekehrten Verhalten

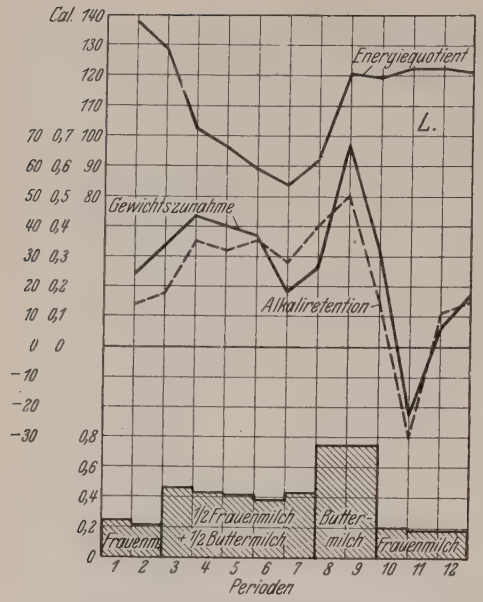


Abb. 3. Franz L. Bilanzkurven des Gewichtes und der Alkalien pro Periode im Maßstab 100:1.

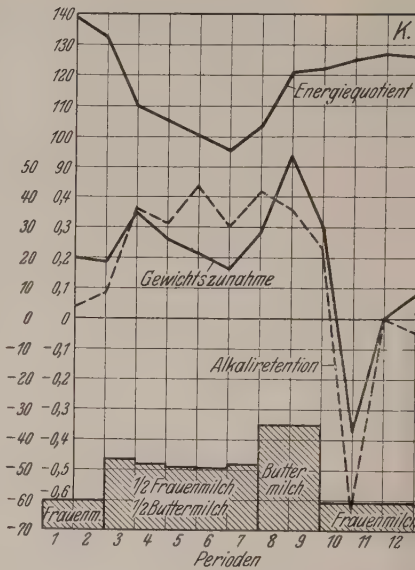


Abb. 4. Robert K. Bilanzkurven des Gewichtes und der Alkalien pro Periode im Maßstab 100:1.

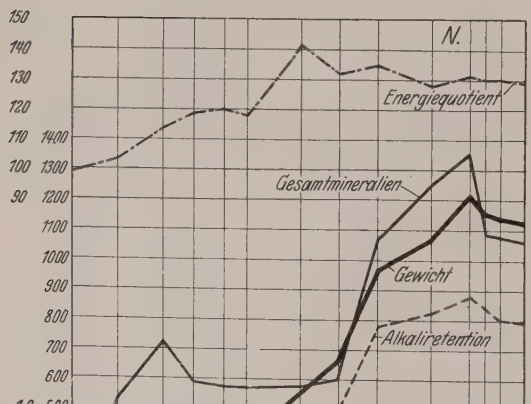


Abb. 5. Hans N. Summationskurven des Gewichtes, der Alkali-, Gesamtmineral- und Calciumretention.

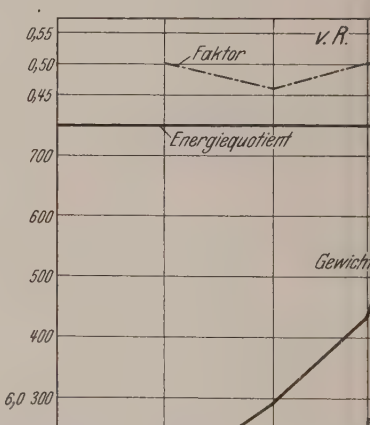


Abb. 6. Egon v. R. Summationskurven des Gewichtes und der Alkaliretention im Maßstab 100:1.

mehr Alkali als Wasser retiniert bzw. ausgeschieden, als es dem Verhältnis 1 : 100 entspricht.

Diese Beziehungen werden besonders durch den Quotienten $\frac{\text{Alkalibilanz}}{\text{„Wasserbilanz“}}$ zum Ausdruck gebracht. Ist dieser Quotient = 0,9, so wurde in der betreffenden Periode etwa ebensoviel Wasser im Vergleich zum Alkali retiniert wie bei einer physiologischen NaCl-Lösung

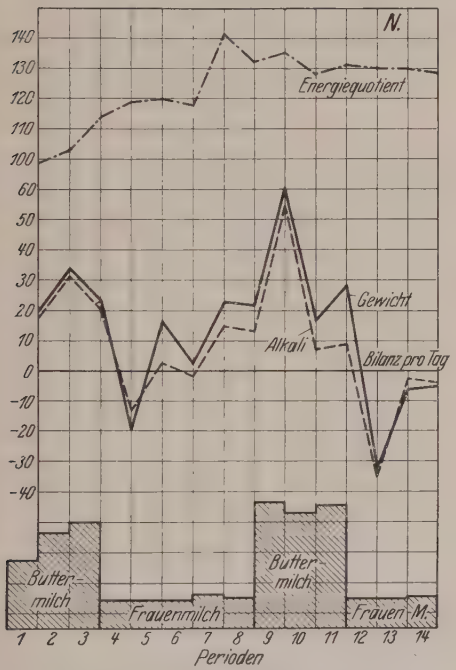


Abb. 7. Hans N. Bilanzkurven des Gewichtes und der Alkalien pro Periode im Maßstab 100:1.

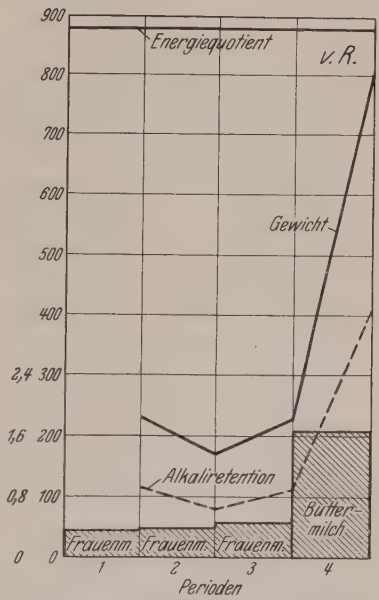


Abb. 8. Egon v. R. Bilanzkurven des Gewichtes und der Alkalien pro Periode im Maßstab 100:1.

(100 : 0,9). Ein größerer Quotient bedeutet eine erhöhte Alkaliretention, ein kleinerer Quotient eine größere Wasserretention als das genannte Verhältnis.

In den Abb. 3, 4, 7 und 8 sind die „Wasser-“ und Alkalibilanzen pro Periode kurvenmäßig dargestellt. Da die Perioden von verschieden langer Dauer waren, wurden die pro Tag berechneten Bilanzen eingetragen. Die Abszisse entspricht den nebeneinandergestellten Perioden, also nicht wie in den anderen Abbildungen der Zeit.

In allen Abbildungen (außer Abb. 6 und 8) ist das *Alkaliangebot der Nahrung* als Chlorid *pro Tag und pro Kilo Körpergewicht* errechnet, um einheitliche Vergleichsmöglichkeiten zu haben.

Aus allen Abbildungen geht eindeutig hervor, daß bei unseren Frühgeborenen eine weitgehende Abhängigkeit des Alkalistoffwechsels vom Wasserstoffwechsel bestand. Jede Veränderung der Alkalibilanz war von einer entsprechenden Wassereinlagerung bzw. -ausschwemmung begleitet.

Bei 2 Fällen (L. und K., Abb. 1—4) wurde dieses Zusammengehen des Alkali- und Wasserstoffwechsels im strengen Sinne vorübergehend vermißt. Während der mineralreichen Buttermilchperioden wurde im Anfang scheinbar mehr Alkali als Wasser retiniert, was aus der Überschneidung oder annähernden Überschneidung der Kurven (Abb. 1—4) hervorgeht. In dieser Zeit war auch der Quotient: $\frac{\text{Alkalibilanz}}{\text{„Wasserbilanz“}}$ größer als 0,9. Ein Blick auf die Kurven läßt erkennen, daß in diesem Zeitabschnitt der Energiequotient der Nahrung erheblich abgesunken war (bis auf 90 bzw. 95!). Es bestand also ein Zustand relativen Hungers. Nun ist aber bekannt, daß im Hungerzustand die Gewichtskurve die Bewegungen des Wasserstoffwechsels nicht richtig wiedergibt, da Körpersubstanz, insbesondere Fett, eingeschmolzen wird (*Rominger*[12], *Schittenhelm* und *Schlecht*[16] u. a.). *Es wurde also zweifellos mehr Wasser eingelagert, als es dem Verlauf der Gewichtskurve entspricht.* Dieses Mehr an Wasser hatte eine entsprechend vermehrte Alkaliretention zur Folge. Es handelt sich also nur um eine scheinbare Trockenretention der Alkalien.

Daß diese Deutung zutrifft, geht aus dem weiteren Verlauf der Versuche hervor. Nachdem der Energiequotient der Nahrung wieder gesteigert worden war, nachdem also die Kinder sich nicht mehr im Zustand relativen Hungers befanden, sank der Quotient: $\frac{\text{Alkalibilanz}}{\text{Gewichtsansatz}}$ sogleich wieder auf 0,9 und darunter ab, obgleich die Kinder noch längere Zeit (13 Tage) ausschließlich mineralreiche Buttermilch erhielten. *Trotz des noch weiterhin gesteigerten Mineralangebotes blieb nach Beendigung des relativen Hungerzustandes die Alkaliretention hinter der Wasserretention zurück!* Die *beiden Quotienten:* Energiequotient und $\frac{\text{Alkalibilanz}}{\text{Gewichtsansatz}}$ verhalten sich bei beiden Kindern nahezu *umgekehrt proportional* zueinander (s. Abb. 1 und 2).

Das enge Zusammengehen des Alkalistoffwechsels mit dem Wasserstoffwechsel geht besonders deutlich aus den Abb. 5 und 7 (Fall N.) hervor. Die „Wasserbilanzen“ gehen hier mit den Alkalibilanzen nahezu parallel. Nur im Anfang des Versuches beobachteten wir geringe Abweichungen, die aber auch auf einen relativen Hungerzustand zurückgeführt werden können, da in dieser Zeit der Energiequotient der Nahrung ziemlich niedrig (100—110) war.

Bei Fall v. R. (Abb. 6 und 8) haben wir bewußt den Energiequotienten streng konstant gehalten. Demgemäß blieb der Quotient $\frac{\text{Alkalibilanz}}{\text{Gewichtsansatz}}$ während der Frauenmilchperioden und nach dem Umsetzen auf Buttermilch nahezu konstant bei 0,5.

Eine „Trockenretention" der Alkalien haben wir bei unseren Frühgeborenen in keinem Falle beobachtet. In Tab. 6 sind die Werte der Gesamtalkaliretention denen der gesamten Gewichtszunahme während der ganzen Stoffwechselperioden gegenübergestellt; ferner wurde der Quotient $\frac{\text{Alkaliretention}}{\text{Gewichtsansatz}}$ errechnet.

Tabelle 6.

Name	Dauer des Versuches Tage	Alkali-retention g	Gewichts-zunahme g	Quotient: $\frac{\text{Alkaliretention}}{\text{Gewichtszunahme}} \times 100$
Franz L. . . .	57	13,5	1632	0,83
Robert K. . .	61	11,4	1265	0,90
Hans N. . . .	63	7,9	1124	0,70
Egon v. R. . .	23	3,4	686	0,50

Dieser Quotient überschritt in keinem Falle den einer physiologischen NaCl-Lösung, d. h. *es wurde in der Gesamtbilanz niemals Alkali ohne entsprechende Wassereinlagerung retiniert.*

Der Quotient war bei den beiden Kindern (L. und K.) relativ groß (0,83 und 0,9), was auf die relativ lange Hungerperiode zurückgeführt werden dürfte. Man hat allerdings den Eindruck, daß dieser Quotient während der mineralreichen Buttermilchperioden etwas größer ist als in den Frauenmilchperioden. Das vorwiegend mit Frauenmilch ernährte Kind v. R. hatte nur einen Quotienten von 0,5. Der Quotient bei dem 3. Kinde (N.), das abwechselnd mit Buttermilch und Frauenmilch ernährt worden war, war = 0,70.

Aus den Versuchsprotokollen geht hervor, daß die beiden Frühgeborenen L. und K. gegen Ende der Buttermilchperioden etwas „geschwollen" aussahen. Wenn auch keine sichtbaren Ödeme nachzuweisen waren, kann doch schon aus dem Verlauf der Gewichtskurve auf eine übermäßige Wassereinlagerung geschlossen werden. Es ist daher nicht erstaunlich, daß der Quotient für die Gesamtbilanzen höher liegt als z. B. bei Kind v. R., das bis auf die letzten 3 Tage nur mit Frauenmilch ernährt wurde.

Betrachtet man die Beziehungen zwischen Alkali- und Wasserstoffwechsel während der Ausschwemmungszeiten, also nach dem Umsetzen von mineralreicher Kost auf mineralarme, so kann man fast regelmäßig feststellen, daß mehr Alkalien als Wasser (bezogen auf

eine physiologische NaCl-Lösung) in der ersten Periode nach dem Umsetzen ausgeschieden worden sind. Man darf diesen Befund aber nicht im Sinne einer „Trockenretention" vorher retinierter Alkalien deuten, die nach dem Umsetzen in vermehrter Menge wieder ausgeschieden werden, da die Perioden nicht scharf abgegrenzt werden können und noch Mineralien der vorangehenden Periode sich im Darminhalt befinden, welche die Bilanz der nachfolgenden Periode beeinflussen.

Beziehungen zwischen dem Wasserstoffwechsel und dem Stoffwechsel der Gesamtmineralien und des Calciums.

Während wir glauben, ein enges Zusammengehen des Alkali- und Wasserstoffwechsels bei unseren Frühgeborenen nachgewiesen zu haben, liegen diese Verhältnisse für den Stoffwechsel der Gesamtmineralien und des Calciums offenbar komplizierter. Da die Gesamtmineralien der Einfuhr und Ausfuhr zu etwa 50—70% aus den Alkalien bestehen, wird deren Umsatz ganz erheblich von dem Verhalten der Alkalien beeinflußt. Es ist also nicht erstaunlich, wenn die Bilanzen der Gesamtmineralien die Schwankungen des Alkalistoffwechsels und des Gewichtes in nicht zu verkennender Weise mitmachen, wie dies aus den Tab. 2—5 und aus Abb. 3, in die auch der Gesamtmineralansatz eingezeichnet ist, hervorgeht. Berechnen wir aber den Quotienten $\frac{\text{Gesamtmineralbilanz}}{\text{„Wasserbilanz"}}$, so liegt er im allgemeinen deutlich höher als bei den Alkalien. Hieraus geht hervor, daß *besonders bei mineralreichem Angebot mehr Gesamtmineralien als Wasser* — bezogen auf eine physiologische Salzlösung — *angelagert werden*. In gleicher Weise werden während der Ausschwemmungszeiten — nach dem Umsetzen von mineralreicher Nahrung auf mineralarme — häufig relativ mehr Gesamtmineralien als Wasser ausgeschieden.

Aus diesen Befunden kann der Schluß gezogen werden, daß *das Frühgeborene bei mineralreichem Angebot gewisse Mineralien „trocken retiniert"*.

Von den in Frage kommenden Mineralien wurde von uns nur der Umsatz des Calciums verfolgt. Die Abhängigkeit der Retention des Calciums vom Angebot in der Nahrung wurde schon (S. 356) betont. *Das Calcium ist also an der „Trockenretention" der Gesamtmineralien beteiligt.* Rein zahlenmäßig reicht aber das Ca nicht aus, um die „Trockenretention" der Gesamtmineralien zu erklären. Sehr wahrscheinlich verhalten sich die andern Erdalkalien in dieser Beziehung ähnlich wie das Calcium. Eine vorübergehende „Supermineralisation" der Phosphate konnten *Boldt*, *Brahm* und *Andresen*[13] beim mineralreich ernährten Flaschenkinde nachweisen.

Irgendwelche Schlußfolgerungen über die „Assimilation" der trocken retinierten Mineralien können wir aus unseren Befunden nicht ziehen. Der größte Teil scheint während der mineralarmen Perioden wieder ausgeschieden zu werden (s. Abb. 3). In dieser Hinsicht stimmen unsere an Frühgeborenen erhobenen Befunde mit denen von *Boldt*, *Brahm* und *Andresen*[13] überein. Wir können aber nichts darüber aussagen, ob nach monatelanger Verabreichung von mineralreicher Nahrung diese „Trockenretention" zum Daueransatz führt, wie es *Rominger* und *H. Meyer*[1] annehmen.

Schlußfolgerungen.

Unsere an 4 Frühgeborenen erhobenen Befunde *bestätigen* die von *Rominger* und *H. Meyer*[1], ferner von *Shohl*, *Wakeman* und *Shorr*[17] an ausgetragenen Säuglingen gemachten Feststellungen in folgenden Punkten *für das Frühgeborene:*

1. Der *Mineralansatz ist weitgehend vom Mineralangebot in der Nahrung abhängig.*

2. Das mit mineralreicher Buttermilch ernährte Frühgeborene zeigt *ebenso wie der künstlich ernährte Säugling eine „Supermineralisation".*

3. Ein Teil der Gesamtmineralien, z. B. das *Calcium*, kann auch von dem Frühgeborenen *„trocken"*, d. h. ohne entsprechende Wassereinlagerung *retiniert* werden.

Diesen übereinstimmenden Befunden stehen folgende Feststellungen gegenüber, die von denen der genannten Autoren *abweichen* und die als Besonderheiten des Frühgeborenenstoffwechsels angesehen werden können:

1. *Alkali- und Wasserstoffwechsel gehen bei Frühgeborenen Hand in Hand.* Jede Retention und Ausschwemmung von Alkali ist von einer entsprechenden Bindung oder Ausschüttung von Wasser begleitet.

2. Eine *„Trockenretention" von Alkali wurde* bei unseren Frühgeborenen *nie beobachtet.*

3. Der Umsatz der Gesamtmineralien stand bei unseren Frühgeborenen in gewisser Abhängigkeit vom Wasserstoffwechsel, d. h. die stärksten Retentionen beobachteten wir während der Perioden der größten Gewichtszunahme und umgekehrt. Für das Frühgeborene scheint die Schlußfolgerung von *Rominger* und *H. Meyer*[1] *nicht zuzutreffen, daß die Retention keine offensichtliche Abhängigkeit vom Gedeihen des Kindes zeigt.*

4. *Der größte Teil der „trocken" retinierten Mineralien wurde während der Perioden mit mineralarmer Nahrung wieder ausgeschieden.* Diese letzten Schlußfolgerungen werden, wie schon erwähnt, auch von *Boldt*, *Brahm* und *Andresen*[13] aus ihren an ausgetragenen Säuglingen erhobenen Befunden gezogen.

Der von *Rominger* und *H. Meyer*[1] geprägte Satz, *daß im jungen, wachsenden Organismus Salz und Wasser getrennte Wege gehen können*, darf nach unseren Untersuchungen am Frühgeborenen *wenigstens für den Alkalistoffwechsel nicht als allgemein gültig anerkannt werden*, nachdem sich eine auffällige Abhängigkeit des Alkalistoffwechsels vom Wasserstoffwechsel gezeigt hat. Hieran ändert auch nichts, wenn man den Stoffwechsel des Frühgeborenen als „pathologisch" auffassen will. Das Frühgeborene muß noch mehr als der ausgetragene Säugling als „junger, wachsender Organismus" aufgefaßt werden.

Wir wollen nicht bestreiten, daß unsere Frühgeborenen ausgesprochen hydrolabil waren und daß sich ihr Stoffwechsel in dieser Beziehung von dem gesunder, ausgetragener Säuglinge unterscheidet. Aber eigentlich hätte man erwarten müssen, daß das im Vergleich zum ausgetragenen Säugling noch mineralärmere Frühgeborene erst recht leicht Alkali „trocken" retiniert, zumal, wenn es — wie es *Ludwig F. Meyer*[18] annimmt — die retinierten Salze schlecht eliminieren kann. Gerade das Gegenteil hat sich aus unseren Untersuchungen ergeben: *das Frühgeborene vermag die retinierten Salze ausgezeichnet und offenbar besser als der ausgetragene Säugling zu eliminieren!*

Merkwürdigerweise finden wir auch keine Parallele der Eigentümlichkeiten des Mineralstoffwechsels der Frühgeborenen bei den dystrophen Säuglingen. Die Frühgeborenen könnten als dystrophe Säuglinge aufgefaßt werden. *Rominger* und *H. Meyer*[19] haben den Mineralstoffwechsel bei der Dystrophie verfolgt und wie beim gesunden Säugling eine weitgehende Unabhängigkeit der Mineralretentionskurve von der Körpergewichtskurve beobachtet.

Wir können nur feststellen, *daß sich das Frühgeborene in seinem Alkali- und Wasserstoffwechsel genau so verhält wie der ödembereite Erwachsene.* Auf Grund der Untersuchungen von *Ludwig F. Meyer* und *S. Cohn*[20], *Nobecourt* und *Merklen*[21] u. a. hat man früher ein gleiches Verhalten für den ausgetragenen Säugling angenommen, bis die Feststellungen von *Rominger* und *H. Meyer*[1] ein abweichendes Verhalten ergeben haben. Eine Erklärung dafür, daß der Alkalistoffwechsel des Frühgeborenen nach den gleichen Gesetzen verläuft wie der des ödembereiten Erwachsenen, während der Alkalistoffwechsel des ausgetragenen Säuglings eine gewisse Unabhängigkeit vom Wasserstoffwechsel zeigt, können wir nicht geben.

Eine *praktisch wichtige Schlußfolgerung* darf vielleicht aus unseren Untersuchungen gezogen werden. Vielfach wird empfohlen, zur Aufzucht von Frühgeborenen Buttermilch, entweder allein bei Mangel an Frauenmilch oder mit Frauenmilch gemischt, zu verwenden. Zweifellos wird die Buttermilch von fast allen Frühgeborenen ausgezeichnet vertragen. Man erzielt auch einen vorzüglichen Gewichtsansatz. Wenn

wir auch keine N-Bilanzen durchgeführt haben, so dürfen wir doch aus dem Verhalten des Mineralstoffwechsels mit Sicherheit schließen, daß die bei unseren Frühgeborenen während der Buttermilchperioden starken Gewichtszunahmen vorwiegend durch Wassereinlagerung bedingt waren. Dies geht besonders deutlich aus den Abb. 1 und 3 hervor. Sogar bei untercalorischer Nahrung erzielten wir wochenlang gute Gewichtszunahmen, während Körpersubstanz höchstwahrscheinlich eingeschmolzen wurde. Dieser „Scheinansatz" ist besonders verhängnisvoll, wenn man auf dem Standpunkt der „Minimalernährung" steht. Wir müssen daher vor der *Verwendung von Buttermilch zur Aufzucht von Frühgeborenen warnen*, es sei denn, daß sie nur einen kleinen Teil der Gesamtnahrung ausmacht. Dann kann sie allerdings zur Begünstigung des Wasseransatzes vorteilhaft sein.

Zusammenfassung.

Bei 4 unter physiologischen Verhältnissen gehaltenen Frühgeborenen wurde in langfristigen (57, 60, 63 und 23 Tage) Untersuchungen der Mineral- und Wasserstoffwechsel verfolgt. Die Kinder erhielten abwechselnd Frauenmilch, Buttermilch oder Mischungen aus beiden Milchen. Dabei hat sich folgendes ergeben:

1. Der Mineralansatz des Frühgeborenen ist weitgehend vom Mineralangebot in der Nahrung abhängig.

2. Die „Supermineralisation" des Flaschenkindes scheint auch für das Frühgeborene zuzutreffen.

3. Ein Teil der Gesamtmineralien, z. B. das Calcium, kann auch von dem Frühgeborenen „trocken", d. h. ohne entsprechende Wassereinlagerung retiniert werden.

4. Alkali- und Wasserstoffwechsel gehen beim Frühgeborenen Hand in Hand. Eine „Trockenretention" von Alkali wurde nie beobachtet.

5. Eine „Trockenretention" von Alkali kann in Zuständen relativen Hungers beim Frühgeborenen infolge Interferenz der Gewichtszunahme mit der wirklichen Wasserbilanz vorgetäuscht werden.

6. Nach dem Umsetzen von mineralreicher Kost auf eine mineralarme wird nicht nur das gestapelte Wasser mit den entsprechenden Alkalimengen, sondern auch der größte Teil der „trocken" retinierten Mineralien wieder ausgeschwemmt.

7. Das Frühgeborene vermag die retinierten Salze offenbar besser als der ausgetragene Säugling zu eliminieren.

8. Das Frühgeborene verhält sich in seinem Alkali- und Wasserstoffwechsel genau so wie der ödembereite Erwachsene und zeigt demnach ein anderes Verhalten als der ausgetragene Säugling, bei dem nach *Rominger* und *H. Meyer* Salz und Wasser getrennte Wege gehen können.

9. Vor der ausschließlichen oder vorwiegenden Verwendung von Buttermilch zur Aufzucht von Frühgeborenen wird gewarnt, da diese hydrolabilen Kinder selbst bei untercalorischer Nahrung infolge Wasserstapelung ein gewichtsmäßiges Gedeihen vortäuschen.

Ferner wird auf die methodischen Schwierigkeiten bei langfristigen Mineralstoffwechseluntersuchungen hingewiesen und eine Modifikation der „Wattehose"-Methode (*Rominger* und *H. Meyer*[1]) mitgeteilt.

Literaturverzeichnis.

[1] *Rominger, E.*, u. *Hugo Meyer*, Arch. Kinderheilk. **80**, 195 (1927). — [2] *Meyer, Ludwig F.*, Erg. inn. Med. **17** (1919). — [3] *Nonnenbruch* u. *Morawitz*, In Oppenheimers Handbuch der Biochemie des Menschen. **8** (1925). — [4] *Engels, W.*, Arch. f. exper. Path. **51**, 346 (1904). — [5] *Wahlgren*, Arch.f. exper. Path. **61**, 97 (1909).— [6] *Padtberg, J. H.*, Arch. f. exper. Path. **63**, 60 (1910). — [7] *Magnus, R.*, Arch. f exper. Path. **45**, 210 (1901). — [8] *Mond, R.*, u. *H. Netter*, Pflügers Arch. **230**, 42 (1932). — [9] *Rominger, E., H. Fasold* u. *Hugo Meyer*, Arch. Kinderheilk. **88**, 179 (1929). — [10] *Rominger* u. *Hugo Meyer*, Z. Kinderheilk. **47**, 721 (1929). — [11] *Brock*, Z. Kinderheilk. **44**, 163 (1927). — [12] *Rominger, E.*, Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Hamburg **1928**. — [13] *Boldt, Fr., C. Brahm* u. *G. Andresen*, Arch. Kinderheilk. **87**, 277 (1929). — [14] *Eckstein, A.*, u. *H. Paffrath*, Z. Kinderheilk. **46**, 595 (1928). — [15] *Aron*, In Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. **1**, 410. Berlin-Wien **1910**. — [16] *Schittenhelm* u. *Schlecht*, Ödemkrankheit. Berlin 1918. — [17] *Shohl, A. T., A. M. Wakeman* u. *E. Y. Shorr*, Amer. J. Dis. Childr. **35**, 576 (1928). — [18] *Meyer, Ludwig F.*, Diskussionsbemerkung. Mschr. Kinderheilk. **41**, 132 (1928). — [19] *Rominger, E.*, u. *Hugo Meyer*, Arch. Kinderheilk. **85**, 23 (1928). — [20] *Meyer, Ludwig F.*, u. *S. Cohn*, Z. Kinderheilk. **2**, 360 (1911). — [21] *Nobecourt* u. *Merklen*, Bull. Soc. Pédiatr. Paris **1908**.

Düsseldorf, Moorenstr. 5.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf.
Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Untersuchungen über den Diastasegehalt des Speichels bei Frühgeborenen.

Von
Georg Hensel.

Mit 3 Textabbildungen.

Bei der Beurteilung der Fermentleistung der Säuglinge und insbesondere der Frühgeborenen findet man häufig die Ansicht, daß diese gewissermaßen eine „werdende Funktion" darstellt und damit noch nicht die Höhe der Fermentstärke des Erwachsenen erreicht. Eine Folge dieser Anschauung ist u. a. eine gewisse Scheu, jungen Säuglingen stärkehaltige Nahrung zuzuführen. So soll nach *Henoch*[1] in den ersten 6—8 Wochen zur Ernährung von Säuglingen kein Mehl verwendet werden, weil der kindliche Verdauungsapparat keine Stärke verdauen kann. Die Zufuhr mehlhaltiger Nahrung innerhalb des ersten Lebensjahres bezeichnet *Unger*[2] direkt als schädlich.

Schlossmann[3] (1898) fand bei Neugeborenen in den ersten Lebenstagen Diastase im Speichel, hielt die Menge aber für so gering, daß sie für die Verdauung der Mehle von praktischer Bedeutung nicht sein könnte, zumal ein derartiges Ferment im Pankreassaft noch nicht nachgewiesen werden konnte. Mit verbesserter Methode durchgeführte Untersuchungen ergaben jedoch später, daß man die Fermentleistungen der ersten Säuglingszeit unterschätzt hatte. So fand *Ibrahim*[4] in den Extrakten aller 3 Speicheldrüsen schon bei 8—9 monatigen Feten Ptyalin. Die Untersuchungen von *Moll*[5] bewiesen ebenfalls, daß schon im intrauterinen Stadium Diastase im Speichel vorkommt.

Eine Zunahme der Speicheldiastase mit dem Alter haben *Korowin*[6], *Wolf*[7] und *Nicory*[8] festgestellt. Der letztere findet eine Vermehrung der Fermentmenge bis zu einem Jahr; von diesem Zeitpunkt sei die Zusammensetzung des Speichels der Säuglinge mit dem des Erwachsenen identisch. *Cocchis*[9] Untersuchungen führten zu dem überraschenden Ergebnis, daß die amylolytische Wirksamkeit des Speichels bei Kindern und Erwachsenen gleich groß sei. Was die Abhängigkeit des Diastasegehaltes von der Nahrung betrifft, so beobachtete *Finizio*[10] in einer

viel zitierten Arbeit keinerlei Zunahme des amylolytischen Vermögens des Säuglingsspeichels bei gewöhnlicher Milchnahrung. Dagegen bemerkte er bei Ernährung mit Stärkestoffen eine Zunahme der Fermentwirkung bei mehr als 7 Monate alten Kindern, er vermißt sie jedoch bei Säuglingen unter 3 Monaten. *Cocchi* glaubte durch seine Untersuchungen festgestellt zu haben, daß der Amylasegehalt des Speichels durch die Mahlzeit beeinflußt würde: bei allen Kindern, die in Zunahme begriffen sind, wies der Amylasegahalt *nach* der Mahlzeit eine Vermehrung gegenüber demjenigen *vor* der Mahlzeit auf, während bei Abnahme oder Gewichtsstillstand keine Vermehrung, sondern eine Verminderung der Amylase nach der Mahlzeit bestand.

Nach diesen zum Teil widersprechenden Untersuchungen verfügt das Neugeborene schon über beträchtliche Diastasemengen im Speichel. Da aber mit zunehmendem Lebensalter noch steigende Diastasemengen im Speichel gefunden wurden, so ist die Anschauung von der werdenden Funktion bis zu einem gewissen Grade begründet. Dieser Standpunkt findet eine weitere Stütze in dem Nachweis von *Simchen*[11], der bei jüngeren Säuglingen nach Mehldarreichung in einem weit höheren Prozentsatz unverdaute Stärke im Stuhl fand als bei älteren. Obwohl man im allgemeinen jetzt dem Neugeborenen grundsätzlich nicht mehr die Fähigkeit abspricht, Polysaccharide verarbeiten zu können, trägt man in der Praxis der Anschauung von der „werdenden Funktion" der Fermentwirkung dadurch Rechnung, daß man durchweg Säuglingen in den ersten Lebensmonaten keine Mehle zumutet. Die wichtige Bedeutung der Polysaccharide in der Ernährung als „2. Kohlehydrat" sollte jedoch eine weitere Prüfung der Frage veranlassen, ob man sie nicht auch für die Ernährung der jüngsten Säuglinge heranziehen könnte. In der Düsseldorfer Kinderklinik werden seit vielen Jahren die üblichen Mehlabkochungen und Schleimzubereitungen mit gutem Erfolg grundsätzlich bei jeder Kuhmilchverdünnung verwendet, ganz unabhängig vom Alter des Säuglings. Sie haben sich sogar bei Frühgeborenen bewährt. Dies gilt ganz besonders für die Nährzuckerpräparate (*Paffrath* und *Siering-Kaulla*[12]), die etwa zur Hälfte aus Polysacchariden bestehen. Wenn auch diese klinischen Erfahrungen dafür sprechen, daß Polysaccharide selbst schon von Frühgeborenen verarbeitet werden, so ist man noch nicht über die fermentativen Leistungen in diesem Lebensalter unterrichtet.

Außer den beiden Arbeiten von *Moll* und *Ibrahim* (l. c.), die über den qualitativen Nachweis der Diastase bei Feten berichten, ist man über die Amylasemenge des Speichels der noch nicht vollständig ausgetragenen Kinder nicht orientiert. Weiterhin wäre es wichtig, zu wissen, ob man durch systematische Verabreichung von Polysacchariden eine Steigerung der Amylasemenge erzielen, d. h. also, ob unter Umständen

die „werdende Funktion" angeregt und beschleunigt werden kann, weil sich gegebenenfalls praktische Schlußfolgerungen daraus ergeben.

Untersuchungen über erhöhte Fermentbildung bei gesteigerter Beanspruchung liegen beim Säugling nur in beschränkter Zahl vor. Nur *Finizio* und *Cocchi* (l. c.) glauben, unter gewissen Umständen eine Anpassung gefunden zu haben. Im Tierversuch konnte *Hiratra*[13] allerdings eine weitgehende Anpassung bemerken. Nach seinen Untersuchungen wiesen Ratten, die mit Brot gefüttert wurden, den 3—500-fachen Amylasegehalt des Pankreas auf wie Ratten nach Speckfütterung, während er beim Menschen jegliche Abhängigkeit der diastatischen Speichelwirkung von der Art der Nahrung vermißte.

Während bei der Amylase im allgemeinen eine Anpassung noch nicht anerkannt ist, glaubt man eine solche bei der Lactase annehmen zu müssen, ohne sie allerdings eindeutig erklären zu können. Die Tierversuche von *Weinland*[14] sprechen in diesem Sinne, da das Pankreas junger Hunde Lactase enthielt, wogegen bei älteren Hunden dies Ferment nur nach Milchfütterung im Pankreas nachgewiesen werden konnte.

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen einer eingehenden Prüfung unterzogen werden:

1. Welche Amylasemenge enthält der Speichel der Frühgeborenen, verglichen mit derjenigen normal entwickelter, voll ausgetragener Säuglinge, älterer Kinder und Erwachsener?

2. Kann eine adaptive Amylasebildung beim Frühgeborenen beobachtet werden?

3. Wie verhält sich der Diastasegehalt des Speichels des Frühgeborenen bei verschiedenen Tageszeiten und besteht eine Abhängigkeit von den Mahlzeiten?

Methodik.

Bei der Gewinnung des Speichels gingen die früheren Untersucher so vor, daß sie in Verbandgaze eingebundene Wattebäusche in den Mund des Kindes einführten (*Schlossmann*). Das Kind reagierte auf diesen Reiz in der Regel mit einer energischen Saugbewegung, so daß man leicht eine genügende Menge Speichel erhielt. Diese ließ sich quantitativ genau bestimmen durch Wägung des Tupfers vor und nach dem Saugen.

Wir verwandten die Methode von *Davidsohn* und *Hymanson*[15], allerdings mit der Abänderung, daß zum Ansaugen statt der 100-ccm-Aspirationsspritze eine Wasserstrahlpumpe benutzt wurde. Dabei wurde ein gleichmäßigeres und intensiveres Ansaugen des Speichels gewährleistet. Gelegentlich war jedoch die Saugkraft der Pumpe so stark, daß man durch einen Quetschhahn die saugende Wirkung abschwächen mußte. Zum Unterschied zu der von obengenannten Autoren angegebenen Methode war das Mundstück nicht aus Metall, sondern bestand aus einem dünnen Gummischlauche, um die Schleimhäute der Säuglinge nicht zu verletzen. Außerdem war die ansaugende Fläche in Gestalt des ganzen Querschnittes des Gummischlauchs größer als die bei der von *Davidsohn* und *Hymanson* angewandten Methode. Es gelang uns, in etwa 5—6 Minuten die erforderliche Menge

Speichel (1 ccm) zu gewinnen. Durch diese Modifikation brauchten wir nur etwa $^1/_3$ der Zeit, die von den anderen Untersuchern zur Gewinnung der erforderlichen Speichelmenge benötigt wurde. Der Speichel wurde in einem graduierten Meßgefäß aufgefangen, das bei unseren Untersuchungen etwas kleiner als bei der früheren Methode war.

Zur quantitativen Bestimmung der Speicheldiastase diente die *Wohlgemuth*sche[16] Methode mit der Modifikation von *Michaelis* und *Pechstein*[17]: Es werden etwa 12 Reagensgläser mit absteigenden Mengen von Speichel beschickt. In jedes Gläschen gibt man 5 ccm einer 1 proz. Stärkelösung (Amylum solubile Kahlbaum oder Merck). Darauf werden die Röhrchen zu gleicher Zeit in einen Brutschrank (40°) gebracht. Nach einer bestimmten Zeit (15 Stunden) werden die Röhrchen abgekühlt und jedes Röhrchen mit 1 ccm essigsaurer Jodlösung versetzt ($^n/_{10}$-Jodlösung 10,0. Eisessig 10,0. Aqua dest. ad 100,0). Die Berechnung in Fermenteinheiten erfolgte in der üblichen Weise.

Hiratra und *Wohlgemuth* setzten die Röhrchen nur 30 bzw. 60 Minuten der Brutschranktemperatur aus und unterbrachen dann den fermentativen Prozeß durch Hinzufügung von mehreren Tropfen einer $^n/_{10}$-Jodlösung. Bei unseren Untersuchungen ließen wir die Versuchsröhrchen 15 Stunden im Brutschrank stehen, um die volle fermentative Kraft der Speicheldiastase zu erfassen. Ein Toluolzusatz zur Stärkelösung erübrigte sich, da sich in Kontrollversuchen die bakterielle Komponente als belanglos erwies. In Vorversuchen und bei einem Teil der mitgeteilten Untersuchungen wurde bei jedem Versuch eine Kontrollreihe mit Phosphatpuffer ($p_H = 6{,}8$) und Toluolzusatz angesetzt. Die Resultate dieser verschieden angesetzten Doppelbestimmungen stimmten gut überein. Bei jeder Versuchsreihe wurde stets ein Reagensröhrchen mit Aqua dest. zur Kontrolle angesetzt.

Durch die 15stündige Einwirkung der Brutschranktemperatur erhielten wir selbstverständlich höhere D-Werte als *Hiratra* und *Wohlgemuth*. In Kontrollversuchen konnten wir uns davon überzeugen, daß nach 30 Minuten Versuchsdauer nur etwa der 10. Teil der Stärkemenge abgebaut war, der sonst von der gleichen Fermentmenge hydrolysiert wurde; jedoch ist ein Vergleich unserer Werte mit denen von *Wohlgemuth* und *Hiratra* nicht möglich. Dies wird durch die Anschauung von *Oppenheimer*[18] bestätigt, der zu allen Jodmethoden bemerkt, „daß sie wohl eine angenäherte Bestimmung relativer Diastasemengen unter gleichen äußeren Umständen gestatten, daß sie dagegen bei Änderung der Versuchsbedingungen und zur Verfolgung des zeitlichen Reaktionsablaufs nicht anwendbar sind".

Ergebnisse.

Unsere Beobachtungen erstrecken sich auf 8 Frühgeborene, deren Speichelamylase fast täglich in einem Zeitraum von etwa 6 Wochen fortlaufend bestimmt wurde. Das älteste Kind war 2 Monate, das jüngste 9 Tage alt. Die Gewichte und nähere klinische Daten sind aus Tabelle 1 zu ersehen.

Um festzustellen, ob eine Anpassung des Diastasegehaltes der Frühgeborenen an eine stärkehaltige Nahrung stattfindet, gingen wir folgendermaßen vor: Sämtliche Kinder wurden zunächst nur mit reiner Frauenmilch ernährt. Von einem bestimmten Tage an erhielten 5 Kinder eine stärkehaltige Nahrung, die aus einer Kuhmilchmischung mit 3% Reisschleim und 5% Nährzucker bestand. Die anderen Kinder be-

Tabelle 1.

Nr.	Name	Alter zu Beginn der Untersuchung	Gewicht bei der Geburt g	Länge bei der Geburt cm	Gewicht bei Beginn der Untersuchung g	Ernährung	Appetit	Speichel-Diastase D 40° 15h Minimum	Maximum	Durchschnitt	Diagnose	Anmerkung
1	R. H. . .	2 Monate	1450	40,5	2400	Frauenmilch	Gut	640	2560	1529	Frühgeboren	Stühle o. B.
2	M. H. . .	2 „	1340	39,0	2000	„	Sondenfütterung	320	1280	640	„	desgl.
3	J. H. . .	22 Tage	1750	43,0	1900	Ab 5. VIII. Polysaccharide	Leidlich	320	2560	1114	„	desgl.
4	D. D. . .	20 „	2240	38,0	2800	Ab 4. VIII. Polysaccharide	Mäßig, Sondenfütterung	320	2560	711	„	desgl.
5	W. V. . .	9 „	2450	48,0	2500	Frauenmilch	Gut	320	1280	700	„	desgl.
6	R. F. . .	10 „	2100	47,0	2200	Ab 6. VIII. Polysaccharide	„	320	2560	1465	„	desgl.
7	H. S. . .	2 Monate	1780	42,0	2500	Ab 5. VIII. Polysaccharide	„	320	2560	752	„	desgl.
8	H. P. . .	1 Monat	2450	49,0	3000	Ab 5. VIII. Polysaccharide	„	640	2560	1849	„	desgl.
Durchschnittswerte für *Frühgeborene*								400	2240	**1081**		
1	A. H. . .	3 Monate	3050	50,0	5480	Frauenmilch	Gut	640	2560	1502	Gesund	Gutes Gedeihen
2	H. W. . .	3 „	3010	49,0	5210	„	„	320	2560	1420	„	—
3	F. L. . .	11 Tage	3300	54,5	3700	„	„	320	2560	1350	„	—
4	K. P. . .	1 Monat	3200	52,0	3950	„	„	320	1280	850	„	Stuhl gehackt
Durchschnittswerte für *ausgetragene Säuglinge*								400	2240	**1130**		
1	M. Z. . .	2 J. 4 M.	2500	—	9050	Normalkost	Gut	640	5120	3432	Rachitis	Zwilling
2	R. Z. . .	2 „ 4 „	2500	—	9000	„	„	640	5120	2841	„	„
3	H. R. . .	3 Jahre	2500	—	12000	„	„	640	5120	2029	Gesund	—
4	M. Sch. .	2 „	2500	—	9800	„	„	640	5120	1850	Laryngitis	—
Durchschnittswerte für *Kleinkinder*								640	5120	**2538**		
1	G. H. . .	24 Jahre	—	—	—	Normalkost	Gut	2560	10240	4081	Gesund	—
2	F. K. . .	23 „	—	—	—	„	„	2560	10240	3980	„	—
3	K. K. . .	22 „	—	—	—	„	„	2560	10240	6020	„	—
4	W. N. . .	24 „	—	—	—	„	„	2560	10240	8471	„	—
Durchschnittswerte für *Erwachsene*								2560	10240	**5638**		

kamen Frauenmilch weiter (Kontrollkinder). Es ist zu bemerken, daß der Speichel stets zur selben Zeit abgesaugt und anschließend untersucht wurde.

Die Beobachtungen hatten folgendes Ergebnis: Die Kinder sind in dieser Zeit alle ausgezeichnet gediehen. In jeder Speichelprobe konnte eine relativ hohe Amylasemenge nachgewiesen werden; selbst bei den kleinsten (38 cm langen) und jüngsten (9 Tage alten) Frühgeborenen. Die Amylasemengen schwankten jedoch in mehr oder weniger weiten Grenzen, doch sind die Durchschnittswerte bei den einzelnen Kindern verschieden. *Eine Abhängigkeit der Amylasemenge vom Reifegrad des Kindes ließ sich nicht beobachten.* So hatte z. B. das kleinste, 1900 g schwere Kind

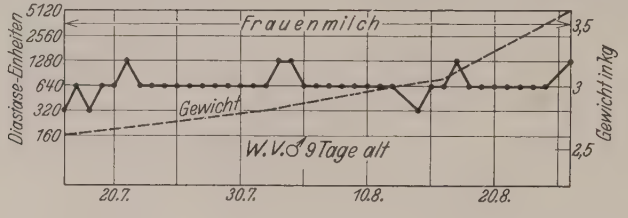


Abb. 1.

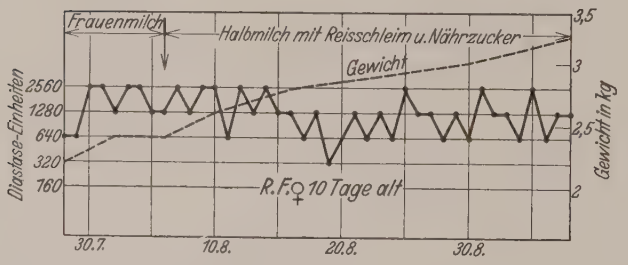


Abb. 2.

einen D-Wert von 1114; das jüngste der beobachteten Kinder (9 Tage alt, 2500 g schwer) hatte einen Durchschnittswert von D = 700. Den niedrigsten Durchschnittswert hatte ein Frühgeborenes, das zu Beginn der Untersuchungen 2 Monate alt war und 2000 g wog. Hier war D = 640. Interessanterweise hatte dieses Kind von allen 8 beobachteten Frühgeborenen das kleinste Geburtsgewicht (1340 g). Bei der relativ hohen Amylasemenge im Speichel darf man aber daher nicht ohne weiteres Schlüsse über die werdende Funktion der Speichelamylase ziehen. Ein Teil der Frühgeborenen trank die Flasche gut, ein anderer Teil mußte mit der Sonde ernährt werden. Die Amylasewerte zeigen bei unseren Untersuchungen keine Beziehungen zu der Art der Fütterung. *Eine Adaptation der Amylasemenge nach Verabreichung von Polysacchariden konnte in keinem Falle nachgewiesen werden* (vgl. die beiden graphischen Darstellungen Abb. 1 und 2, die als Beispiele gebracht wurden).

Die Kinder hatten niemals vorher Polysaccharide erhalten, da sie von Geburt an ausschließlich mit Frauenmilch ernährt wurden. Die Umsetzung von Frauenmilch auf Halbmilch mit Reisschleim und Nährzucker erfolgte von einem Tage auf den anderen. Nur bei einem Kinde (H. S.) blieb das Gewicht für einige Tage stehen, um dann wieder anzusteigen. Es wurden dabei keine dyspeptischen Erscheinungen beobachtet. Die Schwankungen des Amylasegehaltes im Speichel und die Durchschnittswerte veränderten sich in keiner Weise.

Wie schon erwähnt, kann man die in der Literatur beschriebenen Amylasewerte, die im Speichel junger ausgetragener Säuglinge gefunden wurden, nicht ohne weiteres mit den von uns gefundenen Werten vergleichen. Wir haben daher auch unter gleichen Bedingungen bei 4 aus-

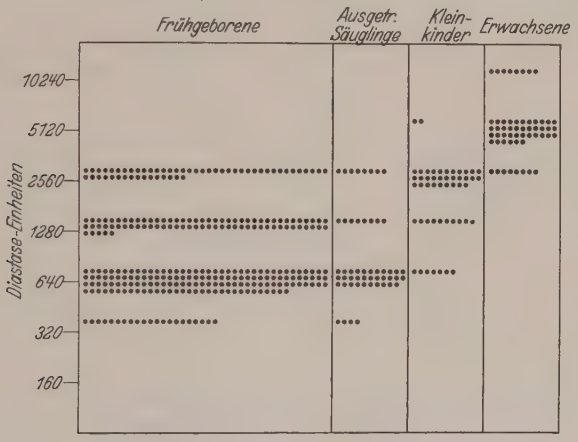


Abb. 3.

getragenen, gleichaltrigen Säuglingen, ferner bei 4 Kleinkindern und bei 4 Erwachsenen die Amylasemengen des Speichels bestimmt. Die Kinder waren wegen verschiedener Erkrankungen aufgenommen worden, waren aber zur Zeit der Untersuchungen geheilt. Nur bei 2 Kindern bestanden noch geringe rachitische Symptome. Auch hier wurde bei jeder Versuchsperson die Amylasemenge des Speichels 2 Wochen lang an aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt. Vergleicht man die Minimal-, Maximal- und Durchschnittswerte der verschiedenen Altersgruppen (s. Tab. I und Abb. 3), so zeigt sich überraschenderweise, *daß zwischen dem Amylasgehalt der Frühgeburten und dem der ausgetragenen Säuglinge kein Unterschied besteht.* Ein merklicher Anstieg im Amylasegehalt des Speichels ist erst bei Kleinkindern (2—3 Jahre alt) und in noch stärkerem Grade beim Erwachsenen zu bemerken. Rein quantitativ sind diese Unterschiede nicht übermäßig, da nach den vor-

liegenden Beobachtungen der Erwachsene einen Speichel sezerniert, der in einer Fermentkonzentration nur 5fach stärker ist als der Speichel der Frühgeborenen.

Um einen Überblick über die Tagesschwankungen der amylolytischen Wirksamkeit des Speichels der Frühgeborenen zu erhalten, untersuchten wir den Diastasegehalt des Speichels von 4 Kindern zu verschiedenen Zeiten an 3 Tagen.

Wie aus dieser Tab. 2 ersichtlich, besteht keine Beziehung der Diastasewerte zu den verschiedenen Tageszeiten. Schließlich beschäf-

Tabelle 2.

Zeit	Kind 1	Kind 2	Kind 3	Kind 4
8 Uhr	320	1280	640	2560
	1280	640	2560	320
	640	320	320	1280
12 Uhr	640	320	2560	1280
	1280	2560	320	640
	640	640	640	2560
15 Uhr	640	320	1280	320
	2560	2560	320	1280
	320	640	2560	320
18 Uhr	1280	2560	2560	320
	320	640	320	1280
	2560	1280	640	640

tigte uns noch die Frage, wie sich bei Frühgeborenen die diastatische Speichelkraft *vor* und *nach* der Mahlzeit verhält. Zu diesem Zwecke wurden wieder 4 Kindern immer $^1/_2$ Stunde vor und $^1/_2$ Stunde nach der von der Flasche aufgenommenen Mahlzeit Speichel abgesaugt. *Die Nahrungsaufnahme rief keine amylolytische Veränderung der Speicheldiastase hervor,* wie aus der Tabelle 3 hervorgeht.

Tabelle 3.

Kind 1		Kind 2		Kind 3		Kind 4		Bemerkung
$^1/_2$ Stunde		$^1/_2$ Stunde		$^1/_2$ Stunde		$^1/_2$ Stunde		
vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	
der Mahlzeit		der Mahlzeit		der Mahlzeit		der Mahlzeit		
320	640	1280	640	1280	1280	2560	1280	Mittags
1280	640	2560	1280	640	1280	1280	640	Abends
2560	2560	1280	640	1280	640	2560	2560	Mittags
640	1280	640	640	640	2560	1280	640	Abends
320	320	1280	2560	1280	640	640	2560	Mittags
640	640	320	640	1280	320	1280	320	Abends

Schlußfolgerung.

Die bei Frühgeborenen im Speichel gefundenen Amylasemengen waren recht erheblich. Sie entsprachen im Durchschnitt den Werten ausgetragener Säuglinge. Die Frühgeborenen zeigten in dieser Richtung bezüglich ihres Amylasegehaltes keine Zeichen der „Unreife". Man darf also auch erwarten, daß diese Kinder schon Polysaccharide verarbeiten können. *Hieraus ergibt sich die praktische Schlußfolgerung, daß man Frühgeborenen ebenso wie ausgetragenen Säuglingen Polysaccharide verabreichen darf*, sofern man ihnen überhaupt artfremde Nahrung zumuten will. Nach diesen Untersuchungen ist aber nicht zu erwarten, daß durch frühzeitige Verabreichung von Polysacchariden die Amylasebildung gesteigert werden kann. Die an der Düsseldorfer Klinik gewonnenen Beobachtungen über die Verwendbarkeit der Polysaccharide bei der Ernährung der Frühgeborenen werden durch die vorliegenden Untersuchungen erweitert.

Zusammenfassung.

In 470 Einzeluntersuchungen wurde mit Hilfe der modifizierten Methode von *Wohlgemuth-Michaelis-Pechstein* (l. c.) der Amylasegehalt des Speichels bei 8 Frühgeborenen, ferner bei je 4 ausgetragenen Säuglingen, Kleinkindern und Erwachsenen bestimmt. Unsere Beobachtungen ergeben folgendes:

1. Der Speichel der Frühgeborenen enthält regelmäßig beträchtliche Diastasemengen. Die durchschnittliche Fermentkonzentration steht hinter der des Speichels gleichaltriger, ausgetragener Säuglinge nicht zurück. Dagegen liegen die Werte beim Kleinkinde im Durchschnitt $2^1/_2$- und beim Erwachsenen etwa 5mal höher.

2. Eine Anpassung des Diastasegehaltes durch Verfüttern von stärkehaltiger Nahrung konnte bei Frühgeborenen nicht nachgewiesen werden.

3. Die gefundenen Amylasewerte zeigen bei Frühgeborenen gewisse Schwankungen, die unabhängig von der Nahrungsaufnahme und Tageszeit sind. Beziehungen zum Alter, Reifegrad und Gewicht des Frühgeborenen waren nicht zu erkennen.

Literaturverzeichnis.

[1] *Henoch*, Vorlesungen über Kinderkrankheiten. **1899**, 76. — [2] *Unger*, Lehrbuch der Kinderkrankheiten. **1894**, 20. — [3] *Schlossmann, A.*, Über die mutmaßlichen Schicksale der Mehle im Darme junger Säuglinge. Jb. Kinderheilk. **47**, 116 (1898). — [4] *Ibrahim*, zit. in Davidsohn u. Hymanson, Untersuchungen über den Säuglingsspeichel. Z. Kinderheilk. **35**, 10 (1925). — [5] *Moll, L.*, Zur Kenntnis des Parotisspeichels beim Säugling. Mschr. Kinderheilk. **4**, 307 (1905). — [6] *Korovin*, Zur Frage über Assimilation der stärkehaltigen Speisen bei Säuglingen. Jb. Kinderheilk. **8**, 381 (1875). — [7] *Wolf*, In Gemeinschaft mit *A. Schlossman*, siehe oben. — [8] *Nicory, Cl.*, Salivary secretion in infants. Biochemic. J. **16**, Nr 3 (1922). — [9] *Cocchi, C.*, Untersuchungen über die Amylase im Speichel von Säuglingen. Riv.

Clin. pediatr. **22**, H. 7, 449 (1924). Ref. im Zbl. Kinderheilk. **17**, 294 (1925). — [10] *Finizio*, Über die Schwankungen des amylolytischen Vermögens des gemischten Speichels beim Säugling. Mschr. Kinderheilk. **8**, 505 (1909). — [11] *Simchen*, Studien über die Mehlverdauung beim Säugling. Arch. Kinderheilk. **75**, 6—11 (1925). — [12] *Paffrath-Siering-Kaulla*, Untersuchung über die Kohlehydratverdauung des Säuglings. Z. Kinderheilk. **49**, 617 (1930). — [13] *Hiratra*, Über die diastatische Kraft des menschlichen Mundspeichels. Biochem. Z. **47**, 167 (1912). — [14] *Weinlund*, Lactaseuntersuchungen. Z. Biol. **47**, 279 (1910). — [15] *Davidsohn* u. *Hymanson*, Untersuchungen über den Säuglingsspeichel. Z. Kinderheilk. **35**, 10—24 (1923). — [16] *Wohlgemuth*, Untersuchungen über Diastase. Biochem. Z. **9**, 1 (1908). — [18] *Michaelis-Pechstein*, Methode zur Diastasebestimmung. Biochem. Z. **59**, 77 (1914). — [17] *Oppenheimer*, Die Fermente und ihre Wirkungen. **1**, 299 (1925).

Düsseldorf, Moorenstr. 5.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf.
Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein*.)

Zur Frage der Kreatinurie des Frühgeborenen.

Von
Hans Paffrath und **Wilhelm Ohm.**

Durch die Entdeckung des Phosphagens von *P.* und *G. P. Eggleton*[1] und dessen chemischer Identifizierung als Kreatin-Phosphorsäure-Verbindung durch *Fiske* und *Subbarow*[2] hat die schon früher (*Bürger*[3], *Mellanby*[4] u. a.) geäußerte Anschauung der engen Beziehung zwischen dem Stoffwechsel der Kreatinkörper und der Muskelsubstanz- und Tätigkeit erneut an Bedeutung gewonnen. Man sieht in dem „Kreatininkoeffizienten" $\frac{\text{Kreatinin N in 24 Stdn.}}{\text{kg Körpergewicht}}$ ein Maß der Muskelentwicklung.

Noch wenig geklärt ist die Bedeutung des Auftretens von Kreatin neben Kreatinin. Während beim Erwachsenen nur selten Kreatin im Harn erscheint, findet man diesen Körper im Kindesalter regelmäßig; beim Säugling stellt das Kreatin einen recht beträchtlichen Anteil der gesamten Kreatinkörper dar. Die Ausscheidung von Kreatin faßt *Tannhauser*[5] als eine Störung im intermediären Kreatinstoffwechsel auf. *György*[6] macht darauf aufmerksam, daß die Kreatinausscheidung Beziehung zur Größe der Chronaxie hat: „Je größer die Chronaxie, desto stärker die Resynthese der Kreatin-Phosphorsäure." Man müßte daher erwarten, daß auch das Frühgeborene ähnlich oder vielleicht noch ausgeprägter als der Säugling eine relativ große Menge Kreatin in den Urin ausscheidet.

Die Eliminierung der Kreatinkörper in den Urin ist bei Frühgeborenen bisher noch nicht untersucht worden. Wir ermittelten die Ausscheidung der Kreatinkörper im Urin von 9 Frühgeborenen. Die Ergebnisse sind deshalb von Interesse, weil sie in mancher Beziehung mit den bisherigen Anschauungen über den Kreatinstoffwechsel nicht in Übereinstimmung zu sein scheinen.

Die in den ersten Lebenswochen untersuchten Frühgeborenen wurden ausschließlich mit Frauenmilch ernährt. Es handelte sich um sonst gesunde Kinder, die sich gut entwickelten. Die älteren Frühgeborenen, welche die 3000-g-Grenze überschritten hatten, erhielten die üblichen Kuhmilchmischungen bzw. Breikost. Der gesamte Urin von 24 Stunden wurde aufgefangen; er reagierte amphoter bzw. schwach sauer. Im letzteren Falle wurde er möglichst schnell schwach alkalisch gemacht, um eine Umwandlung von Kreatin in Kreatinin zu verhindern. Die

Bestimmung des präform. Kreatinins und des Gesamtkreatinins erfolgte in Doppelbestimmungen nach der Methode von *Folin*, modifiziert von *Pincussen*[7], von deren Zuverlässigkeit wir uns in Kontrollversuchen überzeugten. Die gefundenen Werte sind aus der Tabelle zu ersehen.

Der Kreatininkoeffizient lag bei unseren Frühgeborenen zwischen 4,4—6,5, im Durchschnitt 5,5. Der für den normalen Säugling gefundene Koeffizient ist nach *Rougichich*[8] 4,6 (im Durchschnitt), nach *Steudel*[9] 3,25 (im Durchschnitt). Demnach liegt der von uns gefundene Koeffizient beim Frühgeborenen etwas höher. Allerdings ist aus den Werten von *Garot*[10] für den gesunden Säugling ein höherer Koeffizient (8,9) zu errechnen.

Wir bestimmten diesen Koeffizienten in 51 Einzeluntersuchungen (Doppelbestimmungen) bei 5 gesunden Säuglingen (abgeheilten Spasmophilien); er lag zwischen 4,2—7,8 und betrug im Durchschnitt 6,8. Da die Unstimmigkeiten in der Literatur wahrscheinlich auf die verschiedenartige Methodik zurückzuführen sind, müssen unsere Frühgeborenenwerte mit den von uns am ausgetragenen Säugling gefundenen Werten verglichen werden. Unter diesem Gesichtspunkt dürfen die gefundenen Koeffizienten als einigermaßen übereinstimmend angesehen werden. Daraus ergibt sich, daß auch bei Frühgeborenen eine gewisse Abhängigkeit der Kreatininausscheidung vom Körpergewicht besteht.

Eigenartigerweise fanden wir bei unseren Frühgeborenen während der ersten 3 Lebenswochen nur ganz geringe Ausscheidungen von Kreatin. Bei 2 Fällen wurde eine solche überhaupt vermißt. Bei Frühgeborenen im Alter von 4—7 Monaten wurde wieder eine deutliche Kreatininausscheidung beobachtet. Sie lag zwischen 6 und 14% der gesamten Kreatininausscheidung (s. Tabelle*). Allerdings blieb die Kreatinausscheidung hinter derjenigen zurück, die *Garot*[10] (30—50%), *Gamble* und *Goldschmidt*[11] (etwa 25%) gefunden hatten. Eine Erklärung dafür, daß das Frühgeborene in den ersten Lebenswochen kaum Kreatin ausscheidet, können wir nicht geben.

Macciotta[12] beobachtete, daß die Kreatinausscheidung beim Säugling durch vermehrtes Angebot von Kohlehydraten oder sonstigen Zuckerbildnern herabgedrückt werden kann. *Garot*[13] stellt beim Säugling eine Verminderung der Kreatinausscheidung bei ganz eiweißarmer Kost fest. Unsere mit Frauenmilch ernährten Frühgeborenen erhielten in den ersten Lebenstagen eine untercalorische, d. h. auch eiweißarme Nahrung; vom 10. Lebenstage jedoch entsprach die Ernährung den calorischen Bedürfnissen des Kindes. Wir glauben daher nicht, daß die außerordent-

* Außer den in der Tabelle aufgeführten Untersuchungen wurde das Verhältnis zwischen Kreatin und gesamtem Kreatinin im Urin von weiteren 7 Frühgeborenen bestimmt, bei denen eine quantitative Sammlung der 24-Stunden-Menge nicht möglich war. Die hierbei gefundenen Werte stimmten gut mit den in der Tabelle angeführten überein.

Nr.	Name	Alter	Gewicht	Präf. Kreat. mg% pro kg Körpergewicht	Ges.-Kreat. mg% pro kg Körpergewicht	Koeffizient	Kreat. mg% pro kg Körpergewicht	% Kreatin / Ges.-Kreat.	Zahl d. Untersuchungen
		Tage							
1	R. II	3— 5	1700	11,83	11,83	4,4	—	—	3
2	R. I	4— 6	2200	14,21	14,48	5,4	0,33	2,3	3
3	R.	13—14	1190	17,75	17,75	6,5	—	—	1
4	K.	16—20	1917	11,88	11,95	4,4	0,09	0,75	5
5	S.	19—21	2510	15,61	15,68	5,8	0,089	0,57	2
		Mon.							
6	C.	4	3230	12,2	12,76	4,7	0,76	5,95	6
7	W.	4	5210	15,95	17,6	6,5	2,09	11,9	1
8	St.	4	4390	13,9	14,97	5,5	1,28	8,6	2
9	S.	7	4710	15,53	17,45	6,5	2,42	13,9	1

lich geringe Kreatinausscheidung beim Frühgeborenen nur auf die Nahrung zurückgeführt werden kann.

Die Beziehungen zwischen Kreatinausscheidung und Muskeltätigkeit lassen daran denken, daß *die auffallend geringe Kreatinausscheidung bei Frühgeborenen mit der Eigenart der Muskeltätigkeit dieser Kinder* in Zusammenhang gebracht werden kann. Nach Untersuchungen von *Eckstein* und *Paffrath*[14] zeigen Frühgeborene ausgesprochen träge Bewegungen und eine relative Bewegungsarmut.

Zusammenfassung.

Der bei Frühgeborenen gefundene Kreatininkoeffizient stimmt ungefähr mit dem ausgetragener Säuglinge überein; er lag im Durchschnitt bei 5,5. Fünf in den ersten 3 Lebenswochen mehrfach untersuchte Frühgeborene hatten wider Erwarten nur eine außerordentlich geringe Kreatinausscheidung. Frühgeborene im Alter von 4—7 Monaten schieden im Durchschnitt 10% Kreatin (bezogen auf die Gesamtkreatininmenge) aus; die Kreatinausscheidung blieb also hinter der von gleichaltrigen, ausgetragenen Säuglingen erheblich zurück.

Literaturverzeichnis.

[1] *Eggleton, P.*, u. *G. P. Eggleton*, Biochemic. J. **29**, 190 (1928). — [2] *Fiske* u. *Subbarow*, Science (N. Y.) **65**, Nr 1686, 401. — [3] *Bürger, M.*, Z. exper. Med. **9**, 262 u. 361. — [4] *Mellanby*, J. of Physiol. **36**, 447 (1908). — [5] *Tannhauser*, Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München 1929. — [6] *György, P.*, Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler u. Schlossmann. **1**, 359. Berlin 1931. — [7] *Pincussen, L.*, Mikromethodik. Leipzig 1928. — [8] *Rougichich, O. S.*, Arch. Dis. Childh. **1**, 348 (1926). — [9] *Steudel*, Klin. Wschr. **1926 II**, 1908. — [10] *Garot, L.*, Rev. franc. Pédiatr. **6**, Nr 3 u. 4 (1926). — [11] *Gamble* u. *Goldschmidt*, J. of biol. Chem. **40**, 199 (1919). — [12] *Macciotta, G.*, Instit. di clin. pediatr. Univ. Sassari. Sassari: Giovanni Gallizi 1923. 388 u. XXXV S. — [13] *Garot, L.*, C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 160 (1928). — [14] *Eckstein, A.*, u. *H. Paffrath*, Z. Kinderheilk. **46**, 595 (1928).

Düsseldorf, Moorenstr. 5.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Untersuchungen über den Hautturgor des Säuglings.

I. Mitteilung.

Methode zur Messung des Hautturgors.

Von

Hans Paffrath und **Werner Riecke.**

Mit 1 Textabbildung.

Bei der großen klinischen Bedeutung des Hautturgors für die Beurteilung des Quellungszustandes der Haut und des Unterhautbindegewebes ist es erstaunlich, daß bisher keine Methode zur Messung des Hautturgors in die Klinik Eingang gefunden hat. Mit dem Elastometer von *Schade*[1, 2] kann man zwar die Elastizität der Haut meßbar festlegen, die methodische Technik ist jedoch so kompliziert, daß seine Anwendung keine allgemeine Verbreitung fand. Man hat sich damit begnügt, den Hautturgor durch Palpation, insbesondere durch Hochheben der Hautfalten, zu beurteilen. Aus dem Ablauf des Ausgleiches dieser Hautfalten schließt man auf die Elastizität und den Quellungszustand der Haut und des Unterhautbindegewebes.

Ausgehend von dieser klinischen Untersuchungsmethode versuchten wir mit Hilfe eines einfachen Apparates, den Turgor der Haut zu messen. *Das Prinzip des Apparates besteht darin, daß man die Retraktionskraft einer Hautfalte von bestimmter Größe gegen einen Federdruck mißt.* Diese Retraktionskraft hängt von dem elastischen Widerstand der Haut ab; denn nach *Schade*[1] versteht man unter dem „elastischen Widerstand" die Kraft, die ein Körper einer Veränderung seiner Gestalt entgegensetzt. Dennoch decken sich die Begriffe „Retraktionskraft" und „elastischer Widerstand" nicht völlig, da auch noch mit einem Einfluß der Festigkeit und Härte der Haut zu rechnen ist, die physikalisch mit der Methode nicht erfaßt werden können.

Der elastische Widerstand ist weitgehend von dem Quellungszustand der Haut und des subcutanen Gewebes abhängig. *Die Messung der Retraktionskraft gewährt daher einen Einblick in den Quellungszustand der Haut und des subcutanen Gewebes.* Da diese Methode die einzelnen physikalischen Größen des biologischen Begriffes „Turgor" nicht ge-

trennt erfaßt, sondern den Turgor als Ganzes mißt, wurde der Apparat „Hautturgormesser" benannt.

Der Hautturgormesser*.

Prinzip des Apparates. Auf einer Skala mit Noniuseinteilung wird die Strecke gemessen, welche die sich wieder ausgleichende Hautfalte gegen einen zunehmenden Federdruck zurücklegt, dabei ist die zurückgelegte Strecke direkt proportional der Retraktionskraft der betreffenden Hautfalte. Da man nur den elastischen Widerstand der Haut messen will, mußte die Dicke der gesamten Hautfalte in Abzug gebracht werden. Dieses geschieht durch einen Schieber, an dem der eine Angriffspunkt der Feder angebracht ist. Wenn dieser Schieber nach Zusammendrücken der Hautfalte durch die Angriffsflächen der beiden Schenkel bis zum Anschlag nachgestellt wird, kommt die Feder wieder in die Ausgangsstellung, so daß die jetzt bei der Retraktion der Hautfalte eintretende Dehnung nur der Retraktionskraft entspricht.

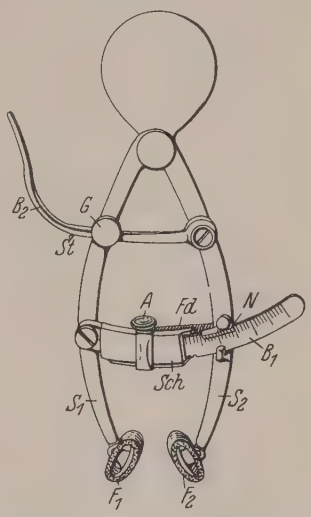


Abb. 1. *Der Hautturgormesser* (mit leicht auseinandergespreizten Schenkeln etwas von oben dargestellt; etwa $^1/_2$ natürliche Größe). S_1, S_2 = Schenkel, die gegeneinander bewegt werden können; F_1, F_2 = mit Gummi überzogene Füße zur Erfassung der Hautfalte; B_1 = Bügel mit Millimeterskala; N = Nonius zur genaueren Ablesung; *Sch* = Schieber mit Sperrklinke A; B_2 = Feststellbügel, der gegen das Gegenlager G gedrückt werden kann; *St* = Stift am Feststellbügel; *Fd.* = Spiralfeder mit Fixationspunkten am Schieber *Sch* und am Schenkel S_2.

Beschreibung des Apparates.

Der Apparat (siehe Abb. 1) besteht aus 2 gleich großen, in einem Gelenk beweglichen Schenkeln S_1, S_2, an deren unteren Enden 2 Füße F_1, F_2 angebracht sind. Diese Füße sind von ovaler Form und mit weichem Gummi überzogen; sie dienen zur Erfassung der Hautfalte. An dem einen Schenkel ist ein bogenförmiger Bügel B_1 befestigt, der an der Breitseite des anderen Schenkels ohne Reibung vorbeiläuft. An der Konvexseite des Bügels ist eine Millimeterskala eingraviert. An dem anderen Schenkel des zirkelartigen Apparates befindet sich ein Nonius N, dessen Nullpunkt beim vollständigen Aneinanderbringen der Schenkel über den Nullpunkt der Skala zu liegen kommt.

Auf dem Bügel B läuft ein durch Federdruck leicht beweglicher Schieber *Sch*, der in die Zähnelung des Bügels einfaßt und nach Druck auf die Sperrklinke A verschoben werden kann. Die Zähnelung ist möglichst klein gewählt, damit die Schieberstellung genau der jeweiligen Dicke der Hautfalte angepaßt werden kann. Eine geeichte Spiralfeder *Fd* geht von dem einen Schenkel S_2 zur Rückseite des Schiebers *Sch*. Durch die Nachstellung des Schiebers nach Bestimmung der Dicke

* Der Apparat wird von der Firma A. Wolff, Düsseldorf, Hüttenstraße 5, geliefert.

der Hautfalte wird es ermöglicht, daß die Feder *Fd* für die nun vorzunehmende Turgormessung wieder dieselbe Spannung wie in der Nullstellung hat.

Die Feststellung der Schenkel zur Ablesung erfolgt dadurch, daß ein 2. Bügel B_2 mit dem Zeigefinger gegen ein Gegenlager gedrückt wird. Eine nachträgliche Verschiebung der Schenkel S_1 und S_2 wird durch diese Anordnung vermieden. In dem gleichen Bügel befindet sich ein Stift *St*, der dafür sorgt, daß die Schenkel bei Beginn der Messung immer den gleichen Abstand (lichte Weite 3 cm) haben.

Methodische Technik.

Die zur Messung am besten geeignete Stelle ist die Haut am Rücken, einen Querfinger oberhalb der Crista iliaca, etwa in der Mitte zwischen diesem Punkt und der Wirbelsäule. Zur Vermeidung des Abgleitens der Füße empfiehlt es sich, vor der Messung die Haut mit Äther abzureiben; ferner muß man die Gummiauflagen der Füße mit Alkohol oder Äther desinfizieren.

Der Apparat wird mit bis zum Anschlag gespreizten Schenkeln mit der rechten Hand in querer Richtung zur Körperachse auf die Haut fest aufgesetzt. Nach Lösung des Fixationsbügels wird die gefaßte Hautfalte durch Druck des Daumens und Mittelfingers der linken Hand, die an den Schenkeln angreifen, soweit wie möglich zusammengedrückt. Danach drückt man mit dem Zeigefinger auf die Sperrklinke des Schiebers *A*, der sich durch den Federzug augenblicklich bis zum Anschlag an den Nonius *N* verschiebt. Die jetzt veränderte Schieberstellung gibt die Dicke des Fettpolsters an.

Die *eigentliche Messung* des Turgors besteht darin, daß man nun die Schenkel S_1 und S_2 langsam losläßt, die durch die Retraktionskraft der Haut gegen den Federdruck auseinandergezogen werden. In der Exspirationsphase werden die Schenkel durch Zug des rechten Zeigefingers an dem Fixationsbügel B_2 festgestellt, worauf die Ablesung erfolgen kann.

Bei der Ablesung mit Hilfe des Nonius erhält man 2 Werte: 1. die gesamte Verschiebung des Meßbügels (Hautdicke + Turgor), 2. Stellung des Schiebers (Hautdicke). Der Turgor wird aus diesen Werten errechnet, indem man die Hautdicke (Schieberstellung) von der Gesamtmessung abzieht. Verzeichnet werden die Werte zweckmäßigerweise in Zehntelmillimetern. Der abgelesene Gesamtwert beträgt z. B. 64 und die Dicke der Hautfalte 16, so ergibt sich der Wert 48 für den Turgor.

Die ganze Messung einschließlich Ablesung erfolgt in etwa 10—20 Sekunden.

Kontrollversuche.

An verschiedenen Körperstellen vorgenommene Messungen ergaben für den Turgor verschiedene Werte. An korrespondierenden Stellen beider Seiten wurden gleiche Resultate gewonnen.

Wir suchten uns über die *Fehlerbreite der Methode* dadurch zu orientieren, daß wir an 20 gesunden Säuglingen je 5 hintereinander folgende Einzelmessungen = 100 Gesamtmessungen durchführten und die Abweichungen dieser Messungen miteinander verglichen:

Die Differenz war

in 21	Messungen	. . . 0	
„ 37	„	. . . $^1/_{10}$	mm
„ 26	„	. . . $^2/_{10}$	„
„ 12	„	. . . $^3/_{10}$	„
„ 4	„	. . . $^4/_{10}$	„

Demnach muß mit einer *Höchstfehlergrenze von $^4/_{10}$ mm bei den Einzelmessungen gerechnet werden.*

Diese Fehlerbreite wird aber erheblich vermindert, wenn man den Durchschnitt von 5 Einzelmessungen zugrunde legt. Wir konnten uns in zahlreichen Kontrollversuchen davon überzeugen, daß diese Durchschnittswerte — gemessen am gleichen Kinde und am gleichen Tage — ausgezeichnet übereinstimmten, Abweichungen über $^1/_{10}$ mm gehörten zu den Ausnahmen. Deshalb wurden alle in den Tabellen und Kurven (II. und III. Mitteilung) aufgeführten Werte aus dem Durchschnitt von 5 Einzelmessungen errechnet; sie sind in Zehntelmillimetern ausgedrückt.

Eine Fehlermöglichkeit könnte darin bestehen, daß man das Instrument zu fest oder verschieden stark aufdrückt. Entsprechende Kontrollversuche zeigten aber, daß der Druck auf das Instrument die Messung in keiner Weise beeinflußt, sofern man nicht übermäßig stark drückt. Nur die Werte für die Dicke der Hautfalte sind von diesem Faktor abhängig, da bei festem Aufsetzen eine verhältnismäßig dicke Hautfalte gefaßt wird.

Ebenso wie die jeweils gefaßte Dicke der Hautfalte keinen Einfluß auf die Turgormessung ausübt, spielt auch die Dicke des Fettpolsters keine Rolle. Wir untersuchten den Turgor von 53 normalen Säuglingen verschiedenen Alters mit wechselndem Fettpolster. *Es zeigte sich keinerlei Abhängigkeit des Turgors von der Dicke des Fettpolsters*.*

Die häufig vertretene Anschauung (*Rominger*[3] u. a.), daß die Beschaffenheit des Fettpolsters den Turgor maßgebend beeinflußt, kann durch diesen Befund nicht bestätigt werden. Allerdings gründet sich diese Anschauung auf dem klinischen Palpationsbefund der Haut.

Turgormessungen, die vormittags und nachmittags bei demselben Säugling durchgeführt wurden, zeigten keine Schwankungen. Bei 49 gesunden Säuglingen verfolgten wir die Turgorschwankungen an aufeinanderfolgenden Tagen. Obwohl sich diese Beobachtungen über viele Tage (in einem Falle bis auf 30 Tage) erstreckte, schwankte der Turgor außerordentlich wenig; die größte Schwankung betrug $^3/_{10}$ mm bei dem gleichen Kinde. Allerdings sind die Turgorwerte beim gesunden Säugling individuell verschieden. Sie lagen bei den 53 untersuchten Säuglingen zwischen 60 und 75. *Alle unter der relativen Zahl 60 liegenden Werte sind daher im Sinne eines herabgesetzten Turgors zu deuten.*

Es zeigte sich eine gewisse Abhängigkeit zwischen dem Turgor und dem Alter bzw. dem Gewicht. Säuglinge im 1. Lebenshalbjahr hatten durchweg einen Turgor von 60—65, während bei den Kindern im 2. Lebenshalbjahr meist Werte über 65 gefunden wurden. Bei den Ausnahmen handelte es sich um hydrolabile Kinder.

* Interessanterweise hatte ein Säugling mit Cutis laxa und äußerst geringem Fettpolster normale Turgorwerte, obwohl man bei der klinischen Beurteilung des Turgors einen erniedrigten Wert erwarten durfte.

Kritik der Methode.

Diese Methode der Messung des Hautturgors ermöglicht eine schnelle, zahlenmäßige Festlegung des elastischen Widerstandes der Haut. Sie entspricht der bisher üblichen klinischen Beurteilung des Hautturgors. Obwohl die Turgormessung kaum mehr Zeit als die klinische palpatorische Beurteilung in Anspruch nimmt, ist sie dieser nicht nur dadurch überlegen, daß sie die Turgorverhältnisse zahlenmäßig festlegt, sie *zeigt auch viel feinere Turgorschwankungen an, als dies die Palpation zuläßt* (s. auch die II. Mitteilung). Die Fehlerbreite der Methode ist gering ($^1/_{10}$ mm). Allerdings muß man sich etwas einarbeiten, um einwandfreie Resultate zu erhalten. Das Elastometer von *Schade*[1,2] ist wesentlich komplizierter und erfordert eine größere Übung; dies gilt auch für den Taschenelastometer von *Schade*[2,4].

Mit dem Hautturgormesser kann man aber die einzelnen physikalischen Eigenschaften der Haut, wie Elastizität, Festigkeit und Härte, nicht getrennt erfassen, sondern man bestimmt den Turgor als Ganzes.

Die Brauchbarkeit der Methode wird dadurch erhöht, daß die gemessenen Turgorwerte von der jeweiligen Dicke des Fettpolsters und der gefaßten Hautfalte unabhängig sind und daß sie beim gleichen Kind auch an verschiedenen Tagen weitgehend übereinstimmen.

Zusammenfassung.

Es wurde eine einfache Methode zur Messung des Hautturgors beschrieben, die der üblichen Fingerpalpation überlegen ist. An Kontrollversuchen wurde die Brauchbarkeit der Methode erwiesen.

Hautturgormessungen an 53 gesunden Säuglingen verschiedenen Alters ergaben:

1. Beim gleichen Kind ist der Turgor auch an verschiedenen Tagen erstaunlich konstant.
2. Die Turgorwerte sind unabhängig von der Dicke des Fettpolsters.
3. Die Durchschnittsturgorwerte liegen im 2. Lebenshalbjahr etwas höher als im ersten.
4. Als niedrigster „Normalwert" wurde die relative Zahl 60 ermittelt.

Literaturverzeichnis.

[1] *Schade, H.*, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden u. Leipzig 1923. — [2] *Schade, H.*, Z. exper. Path. u. Ther. **11**, 369 (1912). — [3] *Rominger, E.*, Wasserverteilung und -bindung im Organismus. Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk., Hamburg 1928. — [4] *Salmi* u. *Fuori*, Duodecim (Helsingfors) **41**, 455 (1931).

Düsseldorf, Moorenstr. 5.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf.
Vorstand: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Untersuchungen über den Hautturgor des Säuglings.

II. Mitteilung.

Turgormessungen bei ernährungsgestörten Säuglingen.

Von

Werner Riecke.

Mit 4 Textabbildungen.

Mit der in der I. Mitteilung beschriebenen Methode wurde der Hautturgor von 37 Fällen von Dyspepsie, 6 Säuglingen mit Intoxikation, 2 mit Ruhr, ferner von 5 dystrophen Säuglingen vom Tage der Klinikaufnahme an laufend täglich bis zur völligen Heilung gemessen. Bei allen diesen Fällen fand sich in der ersten Zeit ein deutlich herabgesetzter Turgor. Im allgemeinen ergab die Turgormessung in den Fällen die niedrigsten Werte, in denen man mit Hilfe der Fingerpalpation eine Turgorverminderung diagnostizierte. Bei weitaus der Mehrzahl der Fälle war jedoch mit der palpatorischen Methode keine Verminderung des Turgors festzustellen, während die gemessenen Werte erheblich unter der „Norm" (= 60)[1] lagen. *Diese Feststellung zeigt die Überlegenheit der von uns angewandten Methode der Hautturgormessung gegenüber der üblichen Fingerpalpation.*

Dyspepsien.

Besonders interessant war die Verfolgung des Turgors bei 10 Dyspepsien, die erst während der klinischen Behandlung auftraten. Es handelte sich um Rückfälle im Reparationsstadium bzw. um parenterale Dyspepsien im Anschluß an einen grippalen Saalinfekt.

In Abb. 1 ist der Verlauf einer „Turgorkurve" (gestrichelt) im Vergleich zur Gewichtskurve (ausgezogen) als Beispiel dargestellt.

Prot.-Nr. 34. Johanna E. Alter bei der Aufnahme: 3 Monate.
Anamnese: Seit 3 Tagen dünne, schleimige, gehäufte Stühle.
Befund bei der Aufnahme: Leichte Dyspepsie, mäßiges Fettpolster. *Turgorpalpation: Leicht herabgesetzter Turgor.* Intertrigo: Innere Organe o. B.
Turgormessung bei der Einlieferung: 31 (= *stark herabgesetzt*).
In den ersten 3 Tagen, in denen vorwiegend Tee mit etwas nativer Buttermilch verabreicht wurde (siehe Abb. 1), stieg die „Turgorkurve" steil an bis auf 53,

[1] Ausgedrückt in Zehntelmillimetern (siehe I. Mitteilung).

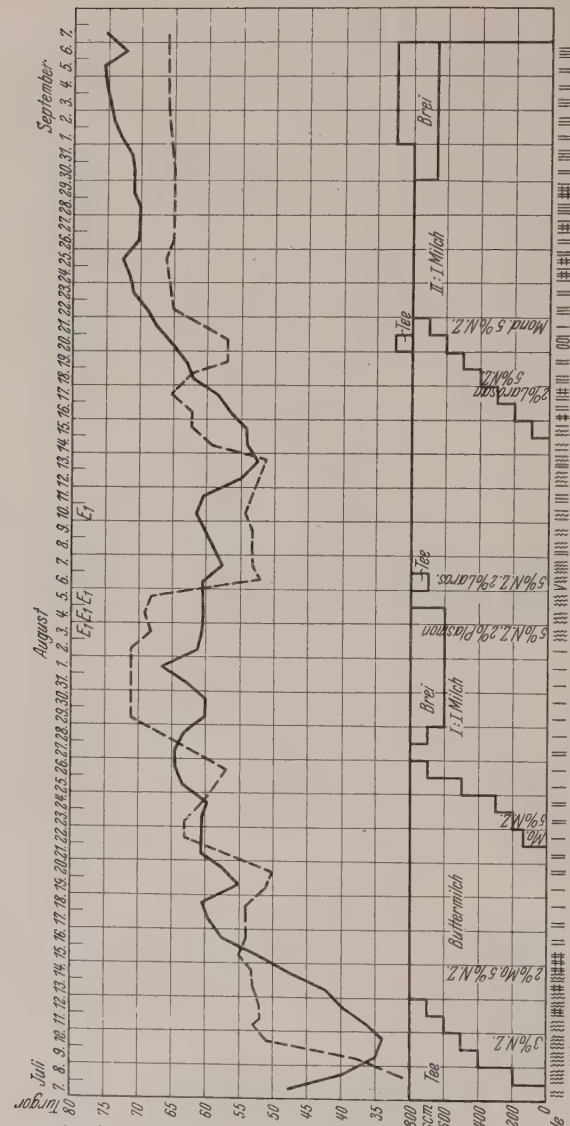


Abb. 1. Fall 34. Johanna E. Dyspepsie mit Rezidiv. ——— = Gewichtskurve; – – – – = „Turgorkurve“. Stühle: V = spritzend; } = wässerig; ## = gehackt; | = breiig, 0 = geformt.

während das Gewicht in der gleichen Zeit um 250 g hinunterging. Stühle unverändert wässerig, gehäuft, schleimig.

Während nun bei weiterer Steigerung der Buttermilch und Anreicherung mit Kohlehydraten die Gewichtskurve in den folgenden Tagen anstieg, hielt sich der Turgor zunächst auf gleicher Höhe, um erst nach etwa 7 Tagen den „Normalwert“ zu erreichen. Die Stühle hatten sich inzwischen gebessert.

Nachdem das Kind auf Halbmilch umgesetzt worden war, nahm es nicht mehr zu, die Turgorwerte gingen bis auf 72 hinauf.

Am 14. Tage des Klinikaufenthaltes wurde ein Rückfall der Dyspepsie beobachtet. Es wurde kein pathologischer Organbefund erhoben. Das Kind erbrach einige Male und schied wieder dünne, wässerige Stühle aus. Erst 3 Tage später kam es zu einem erheblichen Absinken des Turgorwertes bis auf 54, ohne daß die Gewichtskurve sich veränderte. Mit der palpatorischen Methode wurde keine Veränderung des Turgors wahrgenommen. Nach einer Teemahlzeit wurde das Kind auf Halbmilch mit 2% Larosan umgesetzt.

In den folgenden Tagen blieb der Turgor relativ konstant, während die Gewichtskurve etwas absank. *Mit der nun folgenden Besserung der Stühle setzte zuerst ein Anstieg der „Turgorkurve" und erst einige Tage später ein solcher der Gewichtskurve ein.*

Nach weiteren 5 Tagen war die Dyspepsie vollkommen überwunden, der Turgor hielt sich auf einem konstanten Niveau (65—67), die Gewichtskurve stieg weiter langsam an.

Die in diesem Beispiel gemachten Beobachtungen stimmen im wesentlichen mit denen überein, die auch in den anderen 9 Fälle gemacht wurden. Die wesentlichsten Punkte sind:

1. Die *„Turgorkurve" zeigte häufig einen anderen Verlauf als die Gewichtskurve.* Sie ging meist mehrere Tage *vor* dem Anstieg des Gewichtes in die Höhe und zeigte somit viel feiner den Erfolg der Therapie, nämlich einen vermehrten Quellungsdruck des Hautbindegewebes, an. Bei der üblichen „Teepause" täuscht die Gewichtskurve häufig eine Verminderung des Wasserbestandes vor; jedenfalls ist aus der Gewichtskurve allein kein sicherer Anhaltspunkt über den Wasseransatz zu gewinnen, da während dieser Hungerperiode Fett und Körpersubstanz eingeschmolzen werden.

2. Auch bei dem Auftreten einer Dyspepsie konnte man — häufig bei gleichbleibendem Gewicht — außerordentlich genau den jeweiligen Quellungszustand des Unterhautbindegewebes verfolgen.

3. Bei allen 10 Fällen *trat zuerst die Stuhlverschlechterung in Erscheinung, und erst einige Tage (1—3 Tage) später wurde ein Absinken des Turgors beobachtet.* Daraus geht hervor, daß in diesen Fällen die Veränderung des Quellungszustandes des Hautbindegewebes eine Folge der dyspeptischen Erscheinungen war und daß nicht, wie *Bratusch-Marrain* für die Pathogenese der Cholera infantum annimmt, zuerst eine Entquellung mit nachfolgenden Ausscheidungen des freigewordenen Wassers im Stuhl usw. stattgefunden hat. Da wir aber den Verlauf der „Turgorkurve" bei einer entstehenden typischen Intoxikation nicht verfolgen konnten, können wir über die primären Vorgänge im Wasserhaushalt bei diesem Krankheitsbild nichts aussagen. Da sich aber sehr häufig der typische Symptomenkomplex in unmittelbarem Anschluß an eine schwere Dyspepsie entwickelt, muß jedenfalls bei der Pathogenese der Cholera infantum auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß zu-

erst ein Wasserverlust infolge Erbrechens und Durchfalls und dann erst eine Entquellung des Gewebes stattfindet.

4. *Die gemessenen Turgorschwankungen zeigten viel feiner den Quellungszustand des Gewebes an, als es mit der palpatorischen Methode möglich war.*

In einem weiteren Beispiel (Abb. 2) wird die Überlegenheit der „Turgorkurve" zur Beurteilung des Quellungszustandes des Hautbindegewebes demonstriert.

Prot.-Nr. 44. Elsbeth G. Alter bei der Einlieferung: 8 Monate.
Anamnese: Seit 8 Tagen grüne, wässerige, schleimige Stühle 4—5mal täglich.

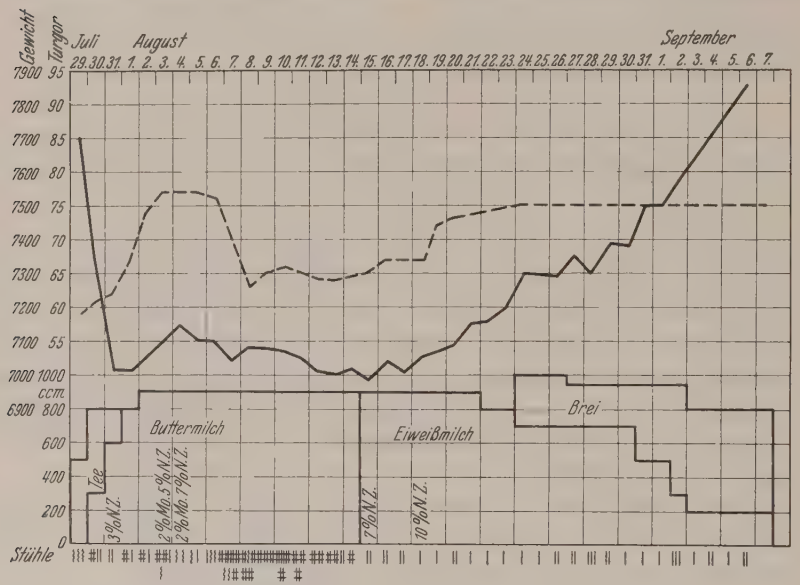


Abb. 2. Fall 44. Elisabeth G. Dyspepsie.

Befund bei der Aufnahme: Kein pathologischer Organbefund. Leicht reduzierter Ernährungszustand, gutes Allgemeinbefinden, gehäufte wässerige Stühle. *Turgor palpatorisch:* o. B.

Turgormessung: 58 (nur leicht herabgesetzt).

Während der Teepause und der untercalorischen Buttermilchernährung in den ersten Tagen Gewichtssturz um 700 g; dagegen regelmäßiger Turgoranstieg von 58—74.

In den folgenden Tagen Besserung der Stühle, leichtes Ansteigen der Gewichtskurve, Turgor bleibt konstant.

Nach Anreicherung der Buttermilch mit Kohlehydraten Verschlechterung der Stühle (wässerig, schleimig, gehäuft). Ein Tag später deutliches Absinken des Turgors bei fast gleichbleibendem Gewicht.

Nach Umsetzen auf Eiweißmilch wurde die Dyspepsie überwunden. Gewichtskurve und „Turgorkurve" wieder ansteigend.

Der in diesem Beispiel beobachtete Gewichtssturz bei gleichzeitig ansteigendem Turgor zeigt, daß eine außerordentliche Wasserverschiebung im Organismus stattgefunden haben muß, da diese Gewichtsdifferenz nicht nur auf den Hungerzustand zurückgeführt werden kann. Der außerordentlich schnelle Anstieg der „Turgorkurve" wurde übrigens bei fast allen mit Buttermilch behandelten Fällen beobachtet. Man hat den Eindruck, daß die mineralreiche Buttermilch in erster Linie den Quellungszustand des Hautbindegewebes begünstigt, was ja auch der klinischen Erfahrung entspricht.

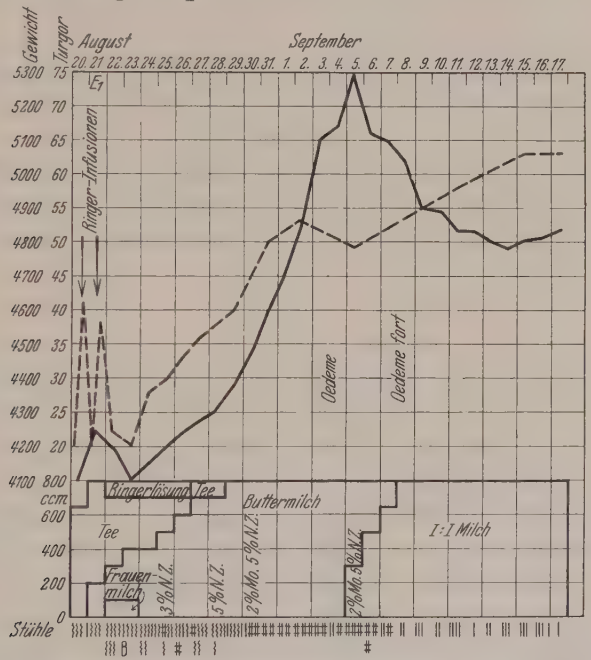


Abb. 3. Fall 12. Heinrich A. Schwere Dyspepsie mit Exsiccation. Die hohen Turgorzacken in den ersten beiden Tagen entsprechen den Werten, die 5 Stunden nach je einer Infusion von Ringerlösung gemessen wurden.

Dieses Beispiel zeigt wiederum, daß die „Turgorkurve" die Veränderung des Quellungszustandes im Hautbindegewebe viel feiner wiedergibt als die Gewichtskurve. *Aus dem Verlauf der „Turgorkurve" konnte man schließen, daß das Quellungswasser nicht fest genug gebunden war, während die Gewichtskurve relativ konstant blieb.*

Besonders interessant waren die Beobachtungen an einem hydrolabilen Säugling mit schwerer Dyspepsie und starker Exsiccation.

Prot.-Nr. 12 (Abb. 3). Heinrich A. Alter bei der Aufnahme: 2 Monate.

Anamnese: Seit 14 Tagen zerfahrene schleimige Stühle, seit 4 Tagen sieht das Kind verfallen aus, hat stark abgenommen; seit 2 Tagen wässerige Stühle und Erbrechen.

Befund bei der Aufnahme: Schwere Dyspepsie mit zahlreichen wässerigen Stühlen. Kein pathologischer Organbefund, abgehobene Hautfalten bleiben stehen, Haut fühlt sich teigig an; Fontanellen eingesunken. Mäßiges Fettpolster. Verfallenes Aussehen, jedoch kein ausgebildeter toxischer Symptomenkomplex.

Turgormessung bei der Einlieferung: 20 (d. h. enorm herabgesetzt).

5 Stunden nach einer Infusion von 160 ccm Ringer-Lösung steigt der Turgorwert auf 41 an, um nach 21 Stunden wieder auf den ursprünglichen Wert abzusinken. 5 Stunden nach einer abermaligen Infusion von 100 ccm Ringer-Lösung erfolgt wiederum ein Anstieg[1] bis auf 36.

Am folgenden Tage war aber der Turgor wieder fast auf den Ausgangspunkt bei der Einlieferung (22) abgesunken.

Auch die Gewichtskurve zeigte keinen dauernden Anstieg. Erst in den folgenden Tagen nach weiterer Steigerung der Buttermilch gingen „Turgorkurve" und Gewichtskurve gleichsinnig und gleichmäßig nach oben.

Nachdem der Turgor fast normale Werte erreicht hatte, blieb er einige Tage nahezu konstant, während die Gewichtskurve noch weiter stark anstieg, um erst nach 2 Tagen fast ebenso steil wieder abzusinken.

Während dieser letzten Gewichtszacke fühlte sich die Haut ödematös und „geschwollen" an; das ganze Kind machte einen ödematösen Eindruck. Erst nach dem Absinken des Gewichtes auf 4900 g war der ödematöse Zustand verschwunden. Von diesem Zeitpunkt ab ging die „Turgorkurve" langsam und gleichmäßig nach oben.

Dieses Beispiel ist deshalb von Interesse, weil aus ihm folgendes hervorgeht:

1. Die Infusionen mit Ringer-Lösung bewirkten nur einen vorübergehenden Anstieg des Quellungsdruckes im Hautbindegewebe, hatten also therapeutisch keinen Dauererfolg.

2. Die Turgormessung scheint den wirklichen Quellungszustand des Hautbindegewebes anzuzeigen, da nur das „gebundene Wasser", nicht aber das beim Ödem in den Saftlücken vorhandene Wasser die Messung beeinflußt. Auch bei einem Fall von Lipoidnephrose mit klinisch nachweisbaren starken Ödemen fanden wir nur einen „normalen" Turgor, jedenfalls keinen deutlich erhöhten Wert.

Wenn diese Annahme stimmt, so muß der vorübergehende Turgoranstieg nach Infusionen mit Ringer-Lösung auf eine wirkliche Quellung des Unterhautbindegewebes zurückgeführt werden, auch dann, wenn diese Quellung nur vorübergehender Natur ist, d. h. *die nach Infusionen festgestellten Turgorveränderungen kommen nicht durch ödematöse Wasserdurchtränkungen, sondern durch echte Quellungsvorgänge zustande.*

Intoxikationen.

Bei den 6 untersuchten Fällen von Säuglingsintoxikation fanden wir erwartungsgemäß stark erniedrigte Turgorwerte; sie lagen zwischen

[1] U. a. wurde auch bei diesem Falle in halbstündigen Intervallen die Veränderung des Turgors nach einer Infusion gemessen. Der Höhepunkt der Kurve lag durchweg 3—5 Stunden nach der Infusion. Weitere Einzelheiten über die Veränderung des Hautturgors nach Infusion werden in der 3. Mitteilung veröffentlicht.

24 und 41. *Wie bei den Dyspepsien zeigte sich auch in diesen Fällen stets, daß die „Turgorkurve" viel feiner als die Gewichtskurve die Besserung des Quellungszustandes des Hautbindegewebes wiedergibt.* In einem Beispiel soll erläutert werden, daß die Beurteilung der „Turgorkurve" maßgebend für unser therapeutisches Handeln wurde.

Prot.-Nr. 14 (Abb. 4). Toni L. Alter bei der Einlieferung: 3 Monate.

Anamnese: Seit 4 Wochen, nach dem Absetzen von der Brust, wässerige, grüne, schleimige Stühle 5—6mal täglich; seitdem Gewichtsstillstand. Seit 4 Tagen Gewichtssturz, verfallenes Aussehen, Erbrechen.

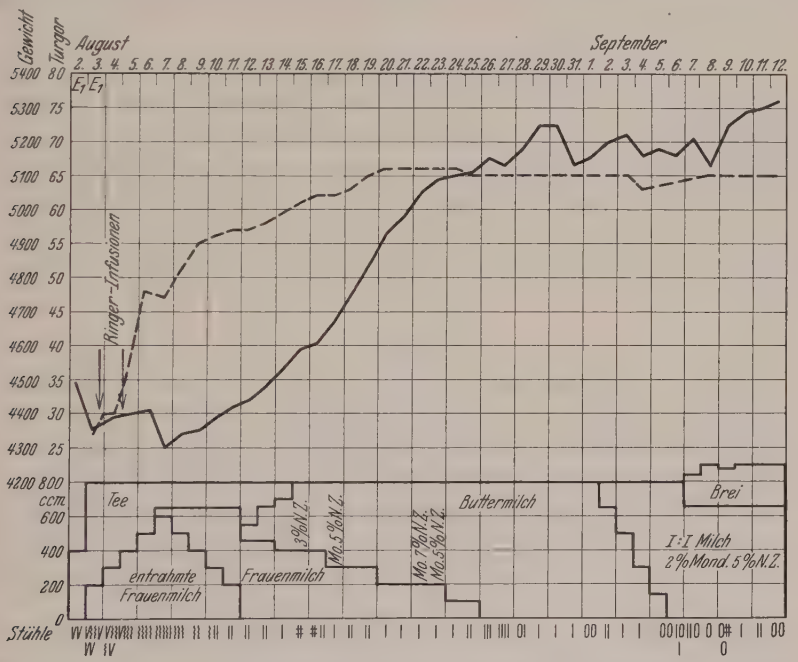


Abb. 4. Fall 14. Toni L. Intoxikation. Starkes Abweichen der „Turgorkurve" von der Gewichtskurve.

Befund bei der Aufnahme: Schwerkranker Eindruck, toxischer Symptomenkomplex, vertiefte Atmung, Apathie, starrer Blick.

Turgor palpatorisch: Deutlich herabgesetzt.

Hautfalten verstreichen, mäßiges Fettpolster. Eiweiß im Urin positiv; keine Cystitis; kein pathologischer Organbefund.

Turgormessung bei der Einlieferung: 27 (enorm herabgesetzt).

Stühle zahlreich, spritzend, schleimig.

Ernährung: Teepause, steigende Mengen entrahmte Frauenmilch.

In den ersten beiden Tagen je eine Infusion mit 100 ccm Ringer-Lösung. Die Turgorwerte im Anschluß an die Infusion wurden nicht ermittelt.

„Turgorkurve": Zuerst starker Anstieg in den folgenden Tagen gleichmäßiger weiterer Anstieg.

Am 3. Tage der Klinikaufnahme Gewichtsabnahme von 100 g. Da der Allgemeinzustand sich noch nicht wesentlich gebessert hatte, der toxische Symptomenkomplex noch bestand und die Stühle unverändert schlecht waren, wurde auf Grund der Gewichtskurve mit einer drohenden Verschlechterung des Zustandes gerechnet. Ohne Berücksichtigung der „Turgorkurve" würde man sich zu einer erneuten „Teepause" entschlossen haben, da eine Überschreitung der Toleranzgrenze angenommen werden konnte.

Der Verlauf der „Turgorkurve" jedoch bezeugte, daß eine erhebliche Wassereinlagerung stattgefunden hatte, und so war zu erhoffen, daß ein Rückfall nicht zu befürchten war. Die Therapie wurde deswegen nicht geändert, sondern es wurde sogar an den folgenden Tagen die entrahmte Frauenmilch durch Vollfrauenmilch ersetzt. Der toxische Zustand schwand schnell; das Kind konnte bald Buttermilch vertragen.

In 2 weiteren Fällen von Säuglingsintoxikation ermöglichte uns der Verlauf der „Turgorkurve" eine weit bessere Beurteilung des klinischen Verhaltens und des Erfolges unserer therapeutischen Maßnahmen, als es mit den anderen klinischen Methoden möglich war. Gerade in kritischen Momenten, in denen die Frage entschieden werden mußte, ob eine Nahrungssteigerung angebracht war, gab uns das Verhalten der „Turgorkurve" einen Hinweis auf den gebesserten Quellungszustand des Hautgewebes.

Dystrophien.

Bei allen 5 untersuchten Dystrophien fanden wir mehr oder weniger stark herabgesetzte Turgorwerte. So betrug z. B. der Turgorwert einer hochgradigen Atrophie mit Dekomposition 30.

In diesen Fällen verlief die „Turgorkurve" nahezu parallel zur Gewichtskurve, d. h., es dauerte gewöhnlich einige Wochen, bis die Turgorwerte zur „Norm" zurückgekehrt waren. Auch bei Buttermilchernährung fanden wir bei der Dystrophie niemals ähnliche schnelle Besserungen des Turgors wie bei den Dyspepsien und Intoxikationen.

Hieraus geht hervor, daß das Wasserverbindungsvermögen und die Quellfähigkeit des Unterhautbindegewebes bei Dystrophie sich nur langsam bessert.

Zusammenfassung.

Tägliche Messungen des Hautturgors bei 50 Säuglingen mit akuten und chronischen Ernährungsstörungen hatten folgendes Ergebnis:

1. In allen Fällen mit frischer Dyspepsie, Intoxikation, Ruhr, ferner bei Dystrophie wurde zum Teil eine erhebliche Herabsetzung des Turgors festgestellt, auch dann, wenn die Fingerpalpation einen solchen Befund nicht erwarten ließ.

2. Die niedrigsten Turgorwerte fanden sich bei Intoxikationen; aber auch einige Dyspepsien ohne toxische Symptome hatten sehr niedrige Werte.

3. Gewichtsverlauf und Turgorveränderungen gingen nicht immer parallel. Besserungen des Turgors zeigten häufig vor dem Anstieg der Gewichtskurve einen gebesserten Quellungsdruck des Hautbindegewebes an.

4. In 10 Fällen konnte der Beginn einer Dyspepsie verfolgt werden; stets verschlechterten sich die Stühle einen oder mehrere Tage vor dem Turgorabfall.

5. Die Methode ist zur Beurteilung des Quellungszustandes des Hautbindegewebes, der richtunggebend für die Therapie sein kann, besonders geeignet.

Literaturverzeichnis.

Bratusch-Marrain, A., Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Hamburg **1928**.

Düsseldorf, Moorenstr. 5.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf.
Vorstand: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber.

IV. Mitteilung.

Der Glykogen- und Fettgehalt der Leber bei der Intoxikation der Säuglinge.

Von

Hans Claus Glotz.

Die Rolle des Kohlehydratstoffwechsels bei der Pathogenese der Säuglingsintoxikation ist noch wenig geklärt. *Goetzky*[1] fand bei intoxizierten Säuglingen abnorme glykämische Reaktionen, die auf eine mangelhafte Kohlehydratspeicherung und Verwertung schließen lassen. Der Gedanke liegt nahe, daß bei der Entstehung des Syndroms der Säuglingsintoxikation eine Störung des intermediären Kohlehydratstoffwechsels maßgebend beteiligt ist, zumal das hierbei häufig beobachtete Koma gewisse Ähnlichkeiten mit dem diabetischen Koma aufweist.

Diese Überlegungen sind nicht nur von theoretischem Interesse, sondern auch von praktischer Bedeutung. Es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, einerseits eine solche Stoffwechselstörung nachzuweisen, andererseits die postulierte Störung durch Kohlehydrat- und Insulinverabreichung zu bekämpfen.

Rosenbaum[2] hat den Glykogengehalt der Leber von 7 Fällen von Säuglingsintoxikation untersucht. Von diesen waren 5 Fälle mit Insulin behandelt, aber nur zwei davon zeigten relativ hohe Glykogenwerte. Von den beiden, nicht mit Insulin behandelten Fällen hatte der eine kein Glykogen, der andere nur 0,16%. Da aber selbst die beiden auf Insulin reagierenden Fälle ad exitum gekommen waren und da ferner die Insulintherapie versagt hat, kommt *Rosenbaum* zu dem Schluß, daß sich keinerlei zwingende Hinweise für einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Leberschädigung und Intoxikation ergeben haben.

Die prinzipielle Bedeutung der Frage jedoch verlangt eine Kritik der von *Rosenbaum* gewonnenen Glykogenwerte der Lebern der erkrankten Säuglinge, da von diesem Autor die Bestimmungen nach der Pflügerschen Methode durchweg erst viele Stunden post exitum durchgeführt wurden. *Burghard* und *Paffrath*[3] haben bereits darauf aufmerksam gemacht, daß somit der ganz erhebliche postmortale Glykogenschwund

nicht erfaßt worden war. Der wirkliche Glykogengehalt im Moment des Todes wurde also von *Rosenbaum*[2] nicht ermittelt.

Burghard und *Paffrath*[3] haben bei ihren Untersuchungen diesen Fehler durch Anwendung der Bestimmung der Gesamtkohlehydrate nach *Dische* und *Popper*[4] vermieden, da hierbei auch die Kohlehydrate miterfaßt werden, die post mortem aus dem Glykogen entstehen. Nach Abzug einer konstanten Differenz (0,23) kann man zuverlässig den wirklichen Glykogengehalt im Moment des Todes errechnen.

Mittels dieser Methode fanden *Burghard* und *Paffrath*[5] bei einem Fall einer nicht mit Insulin behandelten Säuglingsintoxikation einen relativ hohen Glykogenwert der Leber. Da aus diesem einzigen Befund keine weiteren Schlüsse gezogen werden können, untersuchte ich bei 10 an Intoxikation verstorbenen Säuglingen den Glykogengehalt der Leber. Von diesen wurde bei 7 Fällen auch der Fettgehalt der Leber ermittelt, um festzustellen, ob der Grad der Leberverfettung in einer regelmäßigen Beziehung zum Glykogengehalt der Leber steht, da bei Intoxikationen bekanntlich pathologisch-anatomisch nicht selten eine Leberverfettung gefunden wird (*Thiemich*[6], *Stephani*[7]).

Methode.

Zur Glykogenbestimmung wandte ich die Methode von *Dische* und *Popper*[4] an, deren Vorteile *Burghard* und *Paffrath*[3] eingehend begründet haben. Mit dieser Methode werden die Gesamtkohlehydrate erfaßt, d. h. außer dem Glykogen auch dessen Abbauprodukte. Die gleichzeitig mitbestimmten anderen Kohlehydrate wie Blutzucker und an Eiweiß gebundene Kohlehydrate stellten sich als ziemlich konstante Differenz (0,23) heraus, die bei jeder Bestimmung in Abzug zu bringen ist. Außer ihrer Einfachheit liegt der Hauptvorteil der Methode darin, daß die Untersuchungen nicht unmittelbar nach dem Tode vorgenommen zu werden brauchen, was besonders beim Material vom Menschen sehr wesentlich ist. Bei kühler Lagerung des zu untersuchenden Organes bleibt der Gesamtkohlehydratgehalt etwa 38 Stunden konstant (*Burghard* und *Paffrath*[3]).

Zur Bestimmung der ätherlöslichen Substanzen wurden etwa 30 g Leber mit der Schere möglichst zerkleinert und etwa 10—15 g abgewogen. Diese Menge wurde mit trockenem Seesand verrieben und getrocknet. Die trockene Substanz wird im Soxhlet-Apparat 12 Stunden mit Petroläther extrahiert. Nach der Extraktion wird der vor der Füllung bereits gewogene Kolben in dem sich jetzt die im Äther gelösten Substanzen befinden, auf ein Wasserbad gebracht, damit der Äther vollkommen bis zur Gewichtskonstanz des Kolbens verdampfen kann. Danach wird der Kolben gewogen und der „Fettgehalt" ausgerechnet. Diese Bestimmung erfaßt nicht nur die Fette, sondern alle ätherlöslichen Substanzen (im Text und in der Tabelle kurz als „Fette" aufgeführt).

Sämtliche Bestimmungen wurden innerhalb der ersten 38 Stunden post mortem und nach kühler Lagerung des Materials gemacht. Die Glykogenbestimmungen wurden in dreifacher, die Fettbestimmungen in doppelter Ausführung gemacht.

Protokollauszüge.

Die folgenden kurzen Auszüge der Krankengeschichten sind zur Beurteilung des Ernährungs- und Kräftezustandes der verstorbenen Säug-

linge im Moment des Todes unerläßlich, denn gerade bei der Beurteilung des Glykogengehaltes der Leber spielt der Allgemeinzustand und die Therapie eine besondere Rolle, worauf *Rosenbaum*[8] auch aufmerksam macht.

Fall 1. P. K. Alter 5 Monate. Aufnahme 27. II.

Vorgeschichte: 2 Monate Brust, $^1/_2$ Milch und $^1/_2$ Grütze. Alle 3 Stunden 100 g Nahrung. Zuletzt auch etwas Gemüse und Apfelsine. Seit 3 Tagen krank. Erbrach alles. Seit einem Tage nur Tee. Heute etwas Haferschleim, darauf sehr starker, schleimiger Durchfall.

Befund: Gut genährtes Kind mit leicht herabgesetztem Turgor. Fontanelle etwas eingesunken. Lungen: Leichte bronchitische Geräusche. Herz und Abdomen o. B. Stuhl: gehackt.

Verlauf und Therapie: 12 Stunden Teepause. Dann langsamer Beginn mit etwas Frauenmilch und Nativbuttermilch (zusammen 300).

28. II. Gestern leichte Besserung. 1 mal Stuhl, morgens Hämatinerbrechen. Heute plötzlich verfallenes Aussehen, spritzende Stühle. Kein Erbrechen, toxische Atmung. Puls schlecht. Therapie: Cardiaca und Ringer-Infusion. Temperatur: 40,4°. Abends etwas besser.

1. III. In der Nacht Krämpfe. Gewichtssturz. Soporös. Fontanelle tief eingesunken. Haut trocken, faltig. 250 ccm intraperitoneale Ringer-Infusion. Schlechter Puls, spritzende Stühle.

2. III. Weitere Verschlechterung. Über beiden Unterlappen Dämpfung und dichter feinblasiger Katarrh. Nasenflügelatmen. Abends Exitus letalis.

Sektionsbefund: Offenes Foramen ovale. Lungenblähung, interstitielles Emphysem. Bronchopneumonische Herde beiderseits. Hämorrhagische Magenerosionen. Periphere Leberverfettung. Entfettung der Nebennierenrinde.

Epikrise: Patient wurde in relativ gutem Zustand wegen Brechdurchfall eingeliefert. Am 3. Tage plötzlich Verfall, Krämpfe, spritzende Stühle. Erbrechen. Ausgeprägtes Bild der Säuglingsintoxikation. Am letzten Tage noch Auftreten einer Bronchopneumonie. Die Untersuchung ergab 1,87% Leberglykogen. Nach insgesamt 6 Krankheitstagen erfolgte der Exitus. Die eingeschränkte Nahrungszufuhr von kaum 300 g Frauenmilch täglich während dieser Zeit erklärt genügend die gefundene Glykogenverarmung. Der Fettgehalt wurde nicht bestimmt.

Fall 2. H. St. Alter 2 Monate. Aufnahme 2. VI.

Vorgeschichte. Ernährung: 1:1-Milch und Zwieback (5 mal 130). Seit 2 Tagen nach jeder Mahlzeit Erbrechen. Abmagerung. Stühle nicht gehäuft.

Befund: Temperatur 37,8°. Herz o. B. Lungen: Geringe Bronchitis beiderseits hinten unten. Abdomen: Weich, druckempfindlich. Nabelbruch.

Verlauf und Therapie: 5. VI. Zustand schlecht. Rechts paravertebral Schalldämpfung und etwas Bronchophonie, Stühle schlecht, gellendes Schreien, soporös, macht einen intoxizierten Eindruck, Teepause, Reisschleim, Normosalinfusion.

7. VI. Pneumonie rechts hat sich noch ausgebreitet. Kind spuckt, bekommt entrahmte Frauenmilch und Normosalinfusionen.

10. VI. Zustand sehr schlecht. Pneumonie ausgedehnt, Atemgeräusch kaum hörbar. Leib aufgetrieben. Stuhlerbrechen. Magenspülungen, Darmrohr, Normosalinfusion. Stühle wässerig, breiig.

11. VI. Verfall und Exitus letalis.

Sektionsbefund: Doppelseitige Bronchopneumonie.

Epikrise: Im vorliegenden Falle handelt es sich nach der Anamnese um eine reine Intoxikation, zu der einige Tage später eine Bronchopneumonie trat. Nach 11 Krankheitstagen betrug der Glykogengehalt noch 2,17%.

Fall 3. H. S. Alter 3 Monate. Aufnahme 6. VII.

Vorgeschichte: Zwillingskind. Frühgeburt. Vor 21 Tagen wegen Hasenscharte operiert. Seit mehreren Tagen schlechte Stühle, die in letzter Zeit schleimig wurden. Gestern und heute erbrochen.

Befund: Schlechter Ernährungszustand, eingesunkene Fontanelle. Große Atmung. Temperatur 38,1°. Herz o. B. Lungen: stellenweise mittelblasige Rasselgeräusche. Abdomen: weich, nicht druckempfindlich. Stuhl schleimig, wässerig.

Verlauf und Therapie: Ringer-Infusionen. Entrahmte Frauenmilch, Cardiaca.

7. VII. Wesentliche Besserung. Nicht mehr benommen. Fontanelle kaum noch eingesunken. Hat nicht erbrochen. Wässerige gehäufte Stühle. Abends Verschlechterung. Rechts hinten oben bronchopneumonischer Herd. Senfwickel.

8. VII. Sehr schlechtes Befinden. Bluttransfusionen. Verschlechterung, Kreislaufschwäche. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Interstitielles Emphysem. Vereinzelte bronchopneumonische Herde rechts. Blutungen in die Magenschleimhaut. Multiple Hautabscesse.

Epikrise: Im Vordergrunde standen die toxischen Symptome. Der geringe Lungenbefund bei der Aufnahme erklärte nicht genügend das schwere Zustandsbild. Erst terminal entwickelte sich rechts eine geringgradige Bronchopneumonie. Die primäre Erkrankung war die Intoxikation. Nach etwa 5 Krankheitstagen betrug der Glykogengehalt 1,57% und der Fettgehalt nur 2,45%.

Fall 4. A. M. Alter $8^1/_2$ Monate. Aufnahme 7. VII.

Vorgeschichte: 14 Tage Brust, dann Halbmilch mit Wasser und Milchzucker. Mit 4 Monaten Gemüse. Zuletzt nachts 6mal und am Tage 10mal 2:1-Milch mit Wasser und Zucker. Vor 14 Tagen Durchfall, Teediät, wechselnd mit Milch und Larosan. Seit 8 Tagen starkes Erbrechen, Durchfall unverändert. Planlos mit Haferschleim, Milch und Larosan behandelt. In den letzten Tagen starker Gewichtsverlust.

Befund: Dürftiger Ernährungszustand, schwerkranker, intoxizierter Eindruck. Gellendes Schreien, große Unruhe. Seltener Lidschlag, halonierte Augen. Temperatur 38°. Herabgesetzter Turgor. Fontanelle tief eingesunken. Herz, Lungen und Abdomen o. B. Zunge schwärzlich belegt, völlig trocken. Urin: Wenig Leukocyten. Massenhaft Coli. Stuhl wässerig, schleimig, spritzend.

Verlauf und Therapie: Magen- und Darmspülung, Normosalinfusionen, Teepause.

9. VII. Zustand weiter verschlechtert, trotz 2maliger Normosalinfusionen täglich. Immer noch stark ausgetrocknet. Im Urin viele Leukocyten und Coli. Blasenspülung, Neotropin intravenös.

11. VII. Zustand sehr schlecht. Verfällt. Stühle schlecht, spritzend. Urin trüb. Blut steril. Urinkultur negativ.

13. VII. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Schwere Leberverfettung. Entfettung der Nebennierenrinde. Lungenblähung. Interstitielles Emphysem.

Epikrise: Es handelte sich um eine schwere Intoxikation, die trotz Therapie schnell verfiel und ad exitum kam. Die Cystitis war ein Nebenbefund, der pathologisch-anatomisch nicht feststellbar war. Das schwere Krankheitsbild kann jedenfalls nicht durch sie bedingt sein. Trotz der langen Krankheitsdauer von 20 Tagen wurden in der Leber noch 4% Glykogen gefunden bei einem Fettgehalt von 12,5%.

Fall 5. P. P. Alter 4 Monate. Aufnahme 12. VIII.

Vorgeschichte: Flaschenernährung mit 2:1-Milch. Nach 1 Monat 2:1-Haferschleim. Seit 8 Tagen Durchfälle, wässerig gelbe Stühle. Seit 5 Tagen Erbrechen und grüne Stühle. Seitdem nur noch Tee ohne Zucker. Patient bricht auch den Tee nach 5 Minuten wieder aus.

Befund: Schlechter Ernährungszustand. Elend, schwer krank. Schlechter Turgor, Fontanelle eingesunken. Lungen: keine Schalldifferenzen. Rechts vorn und hinten fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche. Herz und Abdomen o. B. Stuhl schleimig, bräunlich, stinkend.

Verlauf und Therapie: Magen-Darmspülung, Ringer-Infusion, Normosal, Cardiaca. Entrahmte Frauenmilch.

13. VIII. Röntgenologisch keinerlei Verschattungen auf den Lungen feststellbar.

19. VIII. Stuhl wässerig, schleimig. Heute Teepause, da zentrifugierte Frauenmilch schlecht vertragen wird.

21. VIII. Reagiert auf geringste Mengen zentrifugierte Frauenmilch sehr schlecht. Stärkere Intoxikationszeichen. Peripherer Gefäßkollaps. Ringer-Infusion. Um 9 Uhr abends Exitus letalis.

Sektionsbefund: Lungenblähung. Interstitielles Emphysem. Bronchopneumonische Herde in beiden Lungen. Leberverfettung. Entfettung der Nebennierenrinde. Offenes Foramen ovale. Hyperämie des Gehirns. Infektiöse Milzschwellung.

Epikrise: Unter dem Entwicklungsgang einer typischen Intoxikation verlief das ganze Krankheitsbild. Die geringen katarrhalischen Erscheinungen auf der rechten Lunge, die röntgenologisch keine Verschattung gaben, konnten den schweren Zustand nicht genügend erklären. Glykogengehalt: 3,11%, Fettgehalt 3,8%.

Fall 6. F. L. Alter $5^1/_2$ Monate. Aufnahme 16. IX.

Vorgeschichte: 6 Wochen Brust, dann 6mal 150 ccm 1:3-Milch mit Kochzucker. Seit 14 Tagen 5mal 1:1-Milch mit Halbmilchmondaminbrei. Noch kein Gemüse. Vor ein paar Tagen plötzlich Erbrechen. Kein Fieber. Dann auch gehäufte, wässerige, geringelte Stühle. Jetzt nach jeder Mahlzeit Erbrechen, Stühle unverändert. Seit gestern nur Tee mit Saccharin.

Befund: Blasses Kind, das einen schwerkranken Eindruck macht. Sehr schläfrig. Ab und zu gellendes Aufschreien. Seltener Lidschlag, starke Untertemperaturen. Herabgesetzter Turgor. Haut faltig, Fontanelle stark eingesunken. Lungen, Herz, Abdomen o. B. Zunge trocken, bräunlich belegt. Stuhl gehackt, schleimig, wässerig.

Verlauf und Therapie: Teepause, Traubenzuckerinfusion. Abends plötzlich Blutbrechen. Magen- und Darmspülung. Im Magen blutig verfärbte Flüssigkeit. Nach 2 Stunden erneut Blutbrechen. Sehr elend. Nachts weiterhin öfteres Blutbrechen. Morgens Exitus letalis.

Sektionsbefund: Schwere Leberverfettung. Entfettung der Nebennierenrinde. Hämorrhagische Magenerosionen. Vereinzelte lobulärpneumonische Herde beiderseits.

Epikrise: Schwere Intoxikation mit unstillbarem Hämatinerbrechen. Die geringgradigen lobulärpneumonischen Herde, die klinisch keinerlei Erscheinungen machten, sind sicherlich erst terminal aufgetreten. Der Glykogengehalt betrug 1,56%, der Fettgehalt 9,24%. Die Traubenzuckerinfusion konnte in der kurzen Zeit bis zum Tode nicht mehr wirksam sein.

Fall 7. R. P. Alter 1 Monat. Aufnahme 9. X.

Vorgeschichte: 4 Wochen Brust, dann 3mal täglich 160 g Milch + 40 g eines Konservenpräparates. Anfangs gute Entwicklung. Bis gestern angeblich gesund. Heute morgen plötzlich gelber, dünner gehäufter Stuhl, daher heute keine Nahrungszufuhr.

Befund: In extremis eingeliefert. Völlig benommen, toxische Atmung. Seltener Lidschlag, starke Austrocknungserscheinungen an den Corneae. Nasenflügelatmen. Blaß, sehr schlechter Turgor. Starker Wasserverlust. Fontanelle eingesunken. Herz o. B. Abdomen Rectusdiastase. Beide untere Extremitäten steif. Reflexe nicht auslösbar. Klonus des Unterkiefers. Trotz Normosalinfusion, Cardiaca und Sauerstoff, rapider Verfall. Nach 2 Stunden Exitus letalis.

Sektionsbefund: Vereinzelte lobulärpneumonische Herde in beiden Lungen. Infektiöse Milzschwellung. Hämorrhagische Magenerosionen. Entfettete Nebennierenrinde.

Epikrise: Der Obduktionsbefund ergab nur vereinzelte lobulärpneumonische Herde. Der rapide Verfall, die übrigen klinischen Erscheinungen und der geringe pathologische Befund sprechen durchaus für eine alimentäre Intoxikation. Glykogengehalt 2,62%, Fettgehalt 3,62%.

Fall 8. R. P. Alter 5 Monate. Aufnahme 14. VII.

Vorgeschichte: Vor 3 Wochen schon wegen leichten Darmkatarrhs in der Klinik. Bekam zuletzt 5mal 150 ccm 1:1-Milch mit Mondamin. Vorige Woche erkrankt mit leichtem Fieber, Husten, Erbrechen, gehäuften, geringelten, wässerigen Stühlen. Seit gestern partielle Teepause mit 1:1-Milch.

Befund: Etwas zurückgebliebenes Kind, herabgesetzter Turgor. Inguinal-Intertrigo. Fontanelle nicht eingesunken. Lungen und Herz normal. Temperatur 36,6°. Abdomen: Nabelbruch. Stuhl gehackt, gehäuft.

Verlauf und Therapie: 1 Tag Teepause, dann Frauenmilch und Buttermilch. Infusion von Ringer-Lösung. Cardiaca. Tierkohle.

16. VII. Kollaps, schlechter Puls. Krämpfe. Eingesunkene Fontanelle. Starrer Blick, schlechter Turgor.

17. VII. Befinden besser. Entrahmte Frauenmilch. Tierkohle per os.

18. VII. Am Bauch und an den Oberschenkeln treten Sklerödeme auf. Mühsame Atmung. Benommenheit, Unruhe. Ringer-Lösunginfusion.

20. VII. Verschlechterung. Viel Erbrechen. Stuhl nicht sehr gehäuft, gehackt. Sauerstoffzufuhr. Nachts Exitus letalis.

Sektionsbefund: Entfettung der Nebennierenrinde. Punktförmige Blutungen in die Magenschleimhaut. Konfluierende lobulärpneumonische Herde in beiden Unterlappen. Lungenblähung. Starke Anämie sämtlicher Organe.

Epikrise: Im Vordergrunde des klinischen Bildes stand das starke Erbrechen. Der große Wasserverlust bedingt den fortschreitenden

Verfall. Typisches Bild einer Intoxikation. Die bei der Obduktion festgestellte Bronchopneumonie wird auf die Aspiration von Tierkohle zurückgeführt. Glykogengehalt 1,4%, Fettgehalt 5,9%.

Fall 9. C. M. Alter $6^1/_2$ Monate. Aufnahme 25. XII.

Vorgeschichte: 3 Monate Brust, dann Flasche. Jetzt Milch und Haferschleim. Täglich 1 l Milch. 1 mal Gemüse, 1 mal Brei. Zwischenzeitlich schon öfters Durchfälle. Vor 3 Tagen Erbrechen und Durchfall (4 mal täglich dünn, gelb, wässerig). Nach jeder Mahlzeit Erbrechen.

Befund: Macht schwerkranken Eindruck, blaß. Fechterstellung der Arme. Augen weit aufgerissen, starrer Blick. Ernährungszustand gut, Turgor schlaff. Lungen o. B. Herz: unregelmäßige Aktion. Abdomen o. B. Zunge: weiß, belegt, feucht. Reflexe nicht auslösbar. Pupillen starr. Stuhl: spritzend, wässerig, grünlich.

Verlauf und Therapie: Teepause.

26. XII. 10 Uhr keine wesentliche Änderung. 15 Uhr 40 Minuten Krämpfe, plötzlicher Verfall. Cardiaca. Erholt sich etwas. 17 Uhr erneuter Verfall. Ringer-Infusion. 20 Uhr Exitus letalis unter Krämpfen und Bewußtlosigkeit.

Sektionsbefund: Schwere diffuse Leberverfettung. Entfettung der Nebennierenrinde. Hyperämie der inneren Organe.

Epikrise: Nach der Anamnese typische Entwicklung des Bildes einer Intoxikation, die trotz Therapie zum letalen Ausgang führte. Glykogengehalt 2,23%.

Fall 10. H. B. Alter $1^1/_2$ Monat. Aufnahme 31. I.

Vorgeschichte: Angeblich nur Brust, dazu 1 mal Haferschleim mit Milch (etwa 100 g). Trinkt seit einigen Tagen schlecht. Vor 2 Tagen Erbrechen. Gestern noch guter Stuhl. In der Nacht starkes Erbrechen, schleimige, nach faulem Fisch riechende dünne Stühle. Starker Verfall, Stöhnen.

Befund: Leidlich entwickeltes, schwerkrankes Kind. Fahle Blässe. Eingesunkene Augen. Fehlender Lidschlag. Fechterstellung der Arme. Stark eingesunkene Fontanelle. Vertiefte, langsame Atmung. Leerer Blick. Puls kaum fühlbar. In extremis. Teigiger Turgor. Lungen und Herz normal. Stuhl: schleimig-wässerig mit gelben Schleimfetzen durchsetzt. Trimethylamingeruch.

Verlauf und Therapie: Sofortige Magenspülung. Inhalt: Milchgerinnsel, die gelbgrünlich verfärbt sind. Nach 1 Stunde Exitus letalis.

Sektionsbefund: Leberverfettung. Partielle Verfettung der Nebennierenrinde. Katarrhalische Tracheobronchitis. Vereinzelte lobulärpneumonische Herde beiderseits. Infektiöse Milzschwellung. Schlaffes dilatatorisches Herz. Doppelseitige Ovarialcysten.

Epikrise: Typischer toxischer Symptomenkomplex. Der geringe Lungenbefund scheint terminal entstanden zu sein. Glykogengehalt 1,93%, Fettgehalt 5,9%.

Die angeführten pathologisch-anatomischen Befunde wurden mir von Herrn Prof. *Huebschmann* (Pathologisch-Anatomisches Institut der Medizinischen Akademie, Düsseldorf) zur Verfügung gestellt*.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse.

Sämtliche 10 Kinder sind unter dem klinischen Syndrom der Intoxikation ad exitum gekommen. Aus den Angaben der Anamnese geht

* Wofür ich auch hier meinen herzlichsten Dank ausdrücken möchte.

hervor, daß stets zuerst der Brechdurchfall in Erscheinung getreten ist. Während der klinischen Beobachtung wurde in einigen Fällen eine Bronchopneumonie diagnostiziert, die nur bei den Fällen 3 und 5 im geringen Grade bei der Aufnahme bestand. Bei den übrigen Fällen muß eine terminale Pneumonie angenommen werden, die zwar die Katastrophe beschleunigt haben mag, aber nicht die Intoxikation verursacht hatte. Diese Ansicht wird auch dadurch gestützt, daß die gefundenen Glykogenwerte wesentlich über denjenigen liegen, die von *Burghard* und *Paffrath*[5] bei an Pneumonie Verstorbenen gefunden wurden.

Wie aus der Übersichtstabelle hervorgeht, wurden bei diesen Intoxikationen Leberglykogenwerte zwischen 1,4—4,0% gefunden, Zahlen, die zum Teil erheblich über den Werten *Rosenbaums*[2] liegen. Es soll ausdrücklich betont werden, daß in allen diesen Fällen kein Insulin gespritzt wurde. Wie einleitend erwähnt, können diese Unterschiede in den Glykogenwerten auf die Verschiedenheit der Methodik zurückgeführt werden, da bei unseren Untersuchungen der postmortale Glykogenabbau berücksichtigt wurde. Dagegen stimmen unsere Werte gut mit denen überein, die *Popper* und *Wosazek*[9] bei Säuglingen mit alimentärer Intoxikation gefunden hatten (4,30%, 1,98%, 1,85% Gesamtkohlehydrate).

Nr.	Name	Alter Monate	Fett	Kohlehydrate insgesamt	Glykogen	Diagnose	Therapie	Krankheitsdauer Tage
1	P. K.	5	Nicht best.	2,0	1,77	Intoxikation	NaCl-Infusion, Cardiaca	6
2	H. St.	2	desgl.	2,4	2,17	Bronchopn. Intoxikation	Normosalinfusion	11
3	H. S.	3	2,45	1,8	1,57	Intoxikation, Hasensch., Bronchopn.	NaCl- und Bluttransfusion	5
4	A. M.	8,5	12,5	4,23	4,0	Intoxikation, Colicyst.	Normosalinfusion	20
5	P. H.	4	3,8	3,34	3,11	Intoxikation	Teepause, Schleim, NaCl-Infusion	14
6	F. L.	5,5	9,24	1,79	1,56	Intoxikation	Traubenzuckerinfusion	4
7	R. P.	1	3,62	2,85	2,62	Intoxikation, Exsiccose	Normosalinfusion, Cardiaca	1
8	R. Ph.	5	5,9	1,63	1,40	Intoxikation	NaCl-Infusion, Cardiaca	14
9	C. M.	6,5	Nicht best.	2,46	2,23	Intoxikation	NaCl-Infusion, Cardiaca	5
10	H. B.	1,5	5,9	2,16	1,93	Intoxikation	Magenspülung	3

Im Vergleich zu den Werten von *Burghard* und *Paffrath*[5], die bei Erkrankungen mit stundenlanger Agone gewonnen wurden, liegen

unsere Werte bei *Intoxikationen auffallend hoch.* Der Grund ist wohl darin zu suchen, daß bei der Intoxikation die Kinder so schnell ad exitum kommen, daß der „agonale" Glykogenabbau relativ gering bleibt.

Dagegen ist es nicht erstaunlich, daß im Durchschnitt der Leberglykogengehalt von Intoxikationen unter demjengen von gleichaltrigen Kindern liegt, da einerseits aus ernährungstechnischen Gründen den Kindern eine untercalorische Nahrung geboten wurde, andererseits infolge der starken Durchfälle und des Erbrechens ein weiterer Nahrungsentzug stattfand.

Ebenso müssen aber auch die Tierversuche von *Rosenbaum*[2] beurteilt werden. Die methodischen Einwände bzw. der Glykogenbestimmung sind bei diesen Versuchen hinfällig, da unmittelbar nach dem Tode die Untersuchungen ausgeführt wurden.

Es ist aber selbstverständlich, daß die Tiere, die durch die künstlichen Maßnahmen dauernd erbrochen haben, geringere Glykogenwerte aufweisen als die Kontrolltiere. Es ist ja schon seit langem bekannt, daß bei Hungerzuständen der Glykogengehalt der Leber abnimmt. Von *Rosenbaums* 3 Versuchstieren hatte übrigens ein Tier über 50% des Glykogengehaltes eines anderen Kontrolltieres. Auch die übrigen Fälle lassen keine sehr großen Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltier erkennen.

Um den Nachweis zu bringen, daß die Glykogenverarmung der Leber mit dem Symptomenkomplex der Intoxikation zusammenhängt, hätte *Rosenbaum* die Kontrolltiere zum mindesten dem Erbrechen der Versuchstiere entsprechend hungern lassen müssen.

Die von uns gefundenen Glykogenzahlen bei Intoxikationen sind demnach nur als „Hungerwerte" aufzufassen. *Irgendwelche Anhaltspunkte dafür, daß bei der Pathogenese der Säuglingsintoxikation ein primäres Versagen des Kohlehydratstoffwechsels vorliegt, ergeben sich daher nicht.*

Rosenbaum[10] stellte bereits eine Beziehung des Fettgehaltes zur Intensität und Dauer des Durchfalles fest; er nimmt aber keine direkten Beziehungen zwischen Intoxikation und Leberverfettung an, da nicht intoxizierte Fälle oft viel hochgradigere Verfettung aufweisen als Intoxikationen. Diese Tatsache glaubt er auf den rapiden Verlauf des Zusammenbruches zurückführen zu dürfen, so daß eine Fettinfiltration sich gar nicht mehr bilden kann.

Dieser Anschauung können wir uns auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse nur anschließen, denn unsere Werte der ätherlöslichen Substanzen lassen keinerlei gesetzmäßigem Zusammenhang mit den gefundenen Glykogenwerten oder dem Krankheitsverlaufe erkennen und sind auffallend niedrig.

Zusammenfassung.

1. Der Glykogengehalt der Leber von 10 an Intoxikation verstorbenen Säuglingen wurde nach der Methode von *Dische* und *Popper*[4] bestimmt.

2. Diese Glykogenwerte lagen zwischen 1,4—4,0%, waren also relativ hoch in Vergleich zu denen an anderen Krankheiten verstorbener Säuglinge.

3. Die im Vergleich zum Normalkind bei Intoxikation beobachtete relativ geringe Glygokenverarmung der Leber wird auf den Hungerzustand zurückgeführt.

4. Eine primäre Störung im Kohlehydratstoffwechsel bei der Intoxikation der Säuglinge scheint nach den vorliegenden Ergebnissen nicht vorzuliegen.

5. Der Fettgehalt der Leber bei Intoxikationen der Säuglinge war verhältnismäßig niedrig. Ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen der Höhe des Glykogengehaltes, Fettgehaltes und dem Krankheitsverlauf war nicht zu erkennen.

Literaturverzeichnis.

[1] *Goetzky*, Z. Kinderheilk. **27**, 195 (1920). — [2] *Rosenbaum*, Mschr. Kinderheilk. **31**, 15 (1926). — [3] *Burghard* u. *Paffrath*, Z. Kinderheilk. **45**, 68 (1927). — [4] *Dische* u. *Popper*, Biochem. Z. **175**, 370 (1926). — [5] *Burghard* u. *Paffrath*, Z. Kinderheilk. **45**, 78 (1927). — [6] *Thiemich*, Beitr. path. Anat. **20**, 179 (1896). — [7] *Stephani*, Jb. Kinderheilk. **101**, 201 (1923). — [8] *Rosenbaum*, Z. Kinderheilk. **45**, H. 4, 441 (1927). — [9] *Popper, H.*, u. *O. Wosazek*, Virchows Arch. **279**, 819 (1931). — [10] *Rosenbaum*, Mschr. Kinderheilk. **28**, 289 (1924).

Düsseldorf, Moorenstr. 5.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Direktor: Prof. Dr. *Eckstein*.)

Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber.

V. Mitteilung.

Zur Kenntnis des Glykogengehaltes der Leber bei Meningitis und Hirnschädigungen.

Von
Lotte Beck.

Aus den Untersuchungsergebnissen von *Burghard* und *Paffrath*[1] geht hervor, daß der Glykogengehalt der Leber von an Meningitis bzw. Miliartuberkulose Verstorbenen im Vergleich zu anderen Fällen relativ hoch war. Dieser Befund war um so auffallender, als bei den 4 in Frage kommenden Fällen 3mal kurz ante exitum Krämpfe aufgetreten waren. Man hätte umgekehrt infolge Erschöpfung der Kohlehydratreserven durch die Krämpfe einen verminderten Glykogengehalt erwarten müssen.

Da es sich möglicherweise um Zufallsbefunde handeln konnte, wurden in der vorliegenden Mitteilung 6 weitere Fälle von Meningitis tuberculosa, 8 Fälle von Meningitis purulenta und 4 Fälle von Hirnschädigungen kurz nach dem Tode auf den Glykogengehalt der Leber untersucht.

Tabelle 1. *Tuberkulöse Meningitis.*

Nr.	Name	Alter Jahre	Diagnose	Therapie	Fett %	Gesamtkohlehydrate %	Glykogen %	Krämpfe
1	B.	$1^3/_4$	Meningitis tuberculosa	3mal L.P.	4	6,31	6,08	Mäßig
2	R.	$2^1/_2$	Meningitis tuberculosa	1mal L.P., Sonderkost	—	10,9	10,76	Mäßig
3	M.	$1^1/_4$	Meningitis tuberculosa	2mal L.P., Chloralhydrat	—	10,2	9,97	Mäßig
4	R.	$3^1/_4$	Meningitis tuberculosa	6mal L.P., Cardiaca	—	5,2	4,97	Keine
5	K.	6	Meningitis tuberculosa	3mal L.P., Hypnotica	—	5,3	5,07	Stark
6	R.	6	Meningitis tuberculosa	—	—	4,22	3,99	—

Mit der Methode von *Dische* und *Popper*[2] wurden die Gesamtkohlehydrate der untersuchten Leberstückchen ermittelt (in dreifachen Bestimmungen); aus dem gefundenen Wert wurde durch Abzug der Differenz 0,23 (siehe *Burghard* und *Paffrath*[3]) der Glykogengehalt errechnet.

In einigen Fällen wurde auch der Fettgehalt der Leber, d. h. der Gehalt an ätherlöslichen Substanzen (siehe vorige Mitteilung), bestimmt.

Bei den 6 Fällen mit Meningitis tuberculosa fand sich durchweg ein auffallend hoher Glykogengehalt der Leber. Der höchste Wert lag bei 10,8! Im Durchschnitt hatten diese Fälle 6,8% Leberglykogen. Bei einem Fall bestanden starke Krämpfe; dennoch fand sich noch ein Gehalt von 5,07% Glykogen in der Leber post exitum.

Tabelle 2. *Eitrige Meningitis.*

Nr.	Name	Alter Mon.	Diagnose	Therapie	Fett %	Gesamtkohlehydrate %	Glykogen %	Krämpfe
1	Sch.	6	Pneumokokkenmeningitis	4mal L.P., Optochie, Cardiaca	2,97	2,48	2,25	Keine
2	M.	5	Influenzameningitis	5mal L.P., Optochie, Cardiaca	1,85	3,13	2,9	Gering
3	W.	3	Pneumokokkenmeningitis	Cardiaca, Adrenalin	—	0,91	0,68	Stark
4	A.	9	Pneumokokkenmeningitis	1mal L.P., Cardiaca, 2mal Blutinjektion	—	4,45	4,22	Keine
5	D.	6	Meningokokkenmeningitis	11mal L.P., 11mal 8 ccm M.-Serum	—	4,12	3,89	Keine
6	H.	7	Influenzameningitis	8mal L.P., 3mal M.-Serum, 3mal Blutinjektion	—	3,67	3,44	Stark
7	S.	3	Meningokokkenmeningitis	1mal L.P.	5,6	2,53	2,3	Stark
8	H.	3	Eitrige Meningitis*	—	11,9	6,6	6,37	—

* Erreger unbekannt.

Die in Tab. 2 aufgeführten Fälle von eitriger Meningitis hatten auch einen relativ hohen Leberglykogengehalt. Er betrug im Durchschnitt 3,4%. Nur bei einem Säugling, der unter schweren Krämpfen bei Pneumokokkenmeningitis ad exitum kam, fand sich ein Glykogengehalt von 0,68%. Bei diesem Kinde wurde am letzten Tage vor dem Exitus mehrfach Adrenalin subcutan injiziert. Sehr wahrscheinlich ist dieser erniedrigte Wert auf eine Adrenalinwirkung zu beziehen. Bei 2 weiteren Fällen mit starken Krämpfen wurde noch relativ viel Gykogen in der Leber gefunden.

Tabelle 3. *Hirnschädigungen.*

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Therapie	Fett %	Gesamtkohlehydrate %	Glykogen %	Krämpfe	Sektionsbefund
1	B.	33 J.	Status epilepticus	—	—	0,61	0,38	Stark	Alte Gehirnverletzungen
2	Sch.	4 J.	Status epilepticus	1mal L.P., Hypnotica	—	1,47	1,24	Stark	Alte Gehirnverletzungen
3	P.	2 M.	Frühgeburt, Gehirnblutung	2mal L.P., Cardiaca, Oxenin.	—	2,11	1,88	Stark	Subdurale Blutungen in der rechten Hirnhälfte
4	B.	3 T.	Icterus gravis	—	2,3	2,01	1,78	Mäßig	Ikterus der Hirnkerne

Unsere Untersuchungen wurden ferner noch auf einige Fälle ausgedehnt, die unter schweren Krämpfen ad exitum gekommen waren, bei denen aber keine Meningitis bestand (s. Tab. 3).

In 4 Fällen wurde bei der Sektion eine Schädigung des Gehirns festgestellt. Die gefundenen Glykogenwerte der Leber dieser Fälle waren, abgesehen von einem Fall, relativ hoch, wenn man berücksichtigt, daß kurz vor dem Tode noch schwere Krämpfe bestanden haben. Bei einem weiteren Fall (in Tab. 3 nicht mit angeführt) handelte es sich um eine Spasmophilie, die plötzlich im Krampfzustand gestorben war. Der gefundene Leberglykogenwert von 1,8% entspricht dem Krankheitsverlauf. Nach den Untersuchungen von *Burghard* und *Paffrath*[1] und von *Popper* und *Wozasek*[4] hängt der Glykogengehalt der Leber u. a. von der *Agone* ab.

Nach diesen Untersuchungen haben die an Meningitis Verstorbenen trotz vorangegangener Krämpfe noch relativ große Glykogenreserven. Eine Erklärung hierfür ist vielleicht darin zu suchen, daß bei diesen Krankheitszuständen eine Vagotonie besteht, die dem Abbau des Glykogens in der Leber entgegenwirkt. Bei vielen Meningitiden (auch bei unseren Fällen) lassen sich häufig Symptome der Vagusreizung nachweisen (verlangsamter Puls, Vasolabilität usw.).

Mediokoff und *Schenkmann*[5] konnten feststellen, daß bei tuberkulösen Meningitiden eine vagotrope Einstellung besteht. In diesem Zusammenhang ist auch der Befund von *van Creveld*[6], der den Glykogengehalt des Oxalatblutes bei verschiedenen Krankheitsfällen bestimmte, von Interesse. Der Höchstwert wurde bei einem Fall von Miliartuberkulose festgestellt.

Zusammenfassung.

Bei allen Meningitisformen (untersucht 14 Fälle) wurden trotz bestehender Krämpfe auffallend hohe Glykogenwerte in der Leber fest-

gestellt. Es wird vermutet, daß eine hierbei bestehende Vagotonie dem Glykogenabbau entgegengewirkt hat. Diese hohen Glykogenwerte wurden bei Fällen mit Krämpfen anderer Genese (5 Fällen) vermißt.

Literaturverzeichnis.

[1] *Burghard, E.*, u. *H. Paffrath*, Z. Kinderheilk. **45**, 78 (1927). — [2] *Dische* u. *Popper*, Biochem. Z. **175**, 370 (1926). — [3] *Burghard, E.*, u. *H. Paffrath*, Z. Kinderheilk. **45**, 68 (1927). — [4] *Popper, H.*, u. *O. Wozasek*, Virchows Arch. **279**, 819 (1931). — [5] *Mediokoff, P. S.*, u. *D. O. Schenkmann*, Z. Kinderheilk. **52**, 325 (1932). — [6] *van Creveld, S.*, Z. Kinderheilk. **52**, 299 (1932).

Düsseldorf, Akademische Kinderklinik.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Direktor: Prof. Dr. *Eckstein*.)

Über den Rhodangehalt des Magensaftes im Kindesalter.

Von
Erich Riecke.

Mit 2 Textabbildungen.

Die Anwesenheit von Rhodan im Speichel ist schon lange bekannt, doch war man sich über seine physiologische Bedeutung lange im unklaren. *Edinger*[1] hatte allerdings schon vor 35 Jahren auf die desinfizierende Wirkung verschiedener Rhodanverbindungen hingewiesen. Er faßte die keimtötende Wirkung der Rhodanwasserstoffsäure als einfachen Faktor ihrer starken elektrolytischen Dissoziation auf.

Neuerdings konnten *Lockemann* und *Ulrich*[2] den Nachweis erbringen, daß die geringen Rhodanmengen, die mit dem Speichel in den Magensaft gelangen, bei Anwesenheit von Salzsäure eine sehr starke bactericide Wirkung haben. Sie fassen diese Wirkung als eine wechselseitige katalytische Beeinflussung der beiden Ionenarten auf, die auch unabhängig voneinander bactericide Eigenschaften haben. Nachdem sie zuerst in Reagensglasversuchen zeigen konnten, daß ganz geringe Rhodanmengen die keimtötende Wirkung von Salzsäureionen um ein Vielfaches verstärken, untersuchten sie den Rhodangehalt des Magensaftes von Erwachsenen mit einer neuen Methode, die noch einen quantitativen Nachweis von Rhodanmengen 1 : 1000000 gestattet. Ferner untersuchten sie die Magensäfte von Erwachsenen mit verschiedenen Erkrankungen, wobei sich ergab, daß die Gesunden im allgemeinen auch die höchsten Rhodanwerte hatten.

Nachdem man die physiologische Bedeutung des Rhodans als bactericide Substanz erkannt hatte, war es von Interesse, den Rhodangehalt des Magensaftes und dessen Veränderung bei Ernährungsstörungen im Kindesalter zu verfolgen. Wir untersuchten daher bei 248 gesunden Kindern verschiedenen Alters, ferner bei 18 ernährungsgestörten Säuglingen den Rhodangehalt des Magensaftes.

Methode.

Wir hielten uns genau an die Vorschriften von *Lockemann* und *Ulrich*[2]. Wir konnten uns davon überzeugen, daß mit dieser colorimetri-

schen Methode eine sehr exakte Bestimmung des Rhodangehaltes, selbst in kleinsten Mengen möglich ist.

Die Bestimmung beruht darauf, daß Ferrisalze in wässeriger Lösung mit Rhodanverbindung eine Rotfärbung ergeben (Eisen-Rhodanit-Komplex), die je nach der Menge des vorhandenen Rhodans intensiver oder schwächer wird und die den Nachweis von Rhodan bis zu einer Empfindlichkeitsgrenze von 1:1000000 gestattet. Die colorimetrische Ablesung erfolgt gegen bekannte Rhodanstandardlösungen.

In Vorversuchen ergaben Doppel- und Dreifachbestimmungen gut übereinstimmende Werte. Da meist nur geringe Magensaftmengen gewonnen werden konnten, von denen bei der Filtration noch ein Teil verlorenging, war es nicht immer möglich, Doppelbestimmungen durchzuführen. Dieser Nachteil wird aber dadurch wieder ausgeglichen, daß wir bei den abweichenden Befunden (Ernährungsstörungen) in Abständen von mehreren Tagen laufend die Bestimmungen im Magensaft des gleichen Falles durchführten.

Der Magensaft wurde stets nüchtern, bei Säuglingen nach einer mindestens 6stündigen Ernährungspause, mittels Duodenalsonde gewonnen. Magensäfte mit Speiseresten oder mit zurückgeflossener Galle wurden nicht untersucht, so daß die gefundenen Rhodanmengen auf den Nüchternsaft des Magens bezogen werden können. Die geringen zur Verfügung stehenden Saftmengen machten meistens eine p_H-Bestimmung unmöglich. Wir prüften aber auf das Vorhandensein von freier Salzsäure mit Kongopapier.

Ergebnisse.

Die gefundenen Rhodanmengen im Magensaft gesunder Kinder sind in Tab. 1 zusammengestellt. Die Durchschnittswerte wurden in Abb. 1 kurvenmäßig dargestellt.

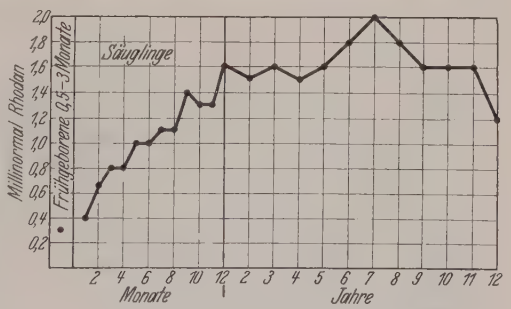


Abb. 1. Durchschnitts-Rhodanwerte im Magensaft gesunder Kinder.

Es ergab sich eine deutliche Abhängigkeit des Rhodangehaltes vom Alter. Säuglinge von 3 Monaten ab hatten bereits den gleichen Rhodangehalt im Magensaft wie gesunde Erwachsene (*Lockemann* und *Ulrich*[2]). Im Kleinkindes- und Schulalter fanden wir sogar noch höhere Werte, die zur Pubertätszeit wieder etwas zurückgingen. Der bestimmte Rhodangehalt ist auf die Konzentration des Magensaftes bezogen und in „millinormal" ausgedrückt. Die absoluten Rhodanmengen, die sich im Nüchternmagensaft befanden, haben wir nicht festgestellt, da wir den Magen niemals ausgespült haben.

Die Beurteilung der physiologischen Rhodanwirkung als bactericider Faktor hängt aber nicht von der Gesamtmenge, sondern nur von der Konzentration des Rhodans ab.

Tabelle 1. *Rhodangehalt des Magensaftes gesunder Kinder.*

Zahl der untersuchten Fälle	Alter	Rhodangehalt in millinormal		
		minimal	maximal	Durchschnitt
	Frühgeborene.			
14	0,5—3 Monate	0,1	0,5	**0,3**
	Ausgetragene Kinder.			
9	1 Monat	0,2	0,6	**0,4**
8	2 Monate	0,3	0,8	**0,65**
15	3 „	0,35	1,2	**0,8**
9	4 „	0,4	1,2	**0,8**
8	5 „	0,9	1,2	**1,0**
8	6 „	0,7	1,2	**1,0**
11	7 „	0,6	1,6	**1,1**
11	8 „	0,6	1,6	**1,1**
6	9 „	0,8	1,8	**1,4**
13	10 „	0,6	1,8	**1,3**
9	11 „	0,6	1,9	**1,3**
12	1 Jahr	1,0	2,2	**1,6**
25	2 Jahre	0,8	2,2	**1,5**
12	3 „	1,0	2,0	**1,6**
14	4 „	1,0	2,0	**1,5**
10	5 „	1,0	2,0	**1,6**
9	6 „	1,0	2,4	**1,8**
8	7 „	1,2	2,6	**2,0**
8	8 „	1,4	2,0	**1,8**
7	9 „	1,4	2,0	**1,6**
7	10 „	1,2	2,0	**1,6**
7	11 „	1,2	1,8	**1,6**
8	12 „	1,0	1,6	**1,2**

Der Rhodangehalt des Magensaftes bei Ernährungsstörungen (s. Tab. 2) liegt auf der Höhe der Erkrankung stets unter den Werten, die bei gleichaltrigen gesunden Säuglingen gefunden wurden. *Bei frischen Dyspepsien war der Rhodangehalt am auffälligsten herabgesetzt, während Säuglinge mit Dystrophie und Anorexie nur wenig verminderte Werte aufwiesen.*

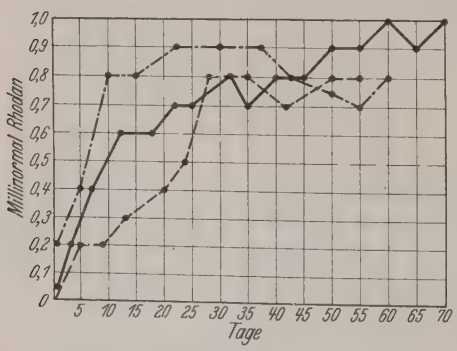


Abb. 2. Rhodanwerte im Magensaft von 3 Dyspepsien. *Tage* = Zahl der Tage von der 1. Bestimmung ab.

Bei 8 Dyspepsien verfolgten wir den Rhodangehalt des Magensaftes laufend in Abständen von mehreren Tagen. Drei dieser gewonnenen „Rhodankurven" sind in Abb. 2 dargestellt. *Es zeigte sich stets, daß mit zunehmender Rekonvaleszenz die zuerst stark herabgesetzten Rhodanwerte deutlich anstiegen.*

Tabelle 2. *Rhodangehalt des Magensaftes bei Ernährungsstörungen.*

Nr.	Alter Monate	Geschlecht	Zahl der Untersuchgn.	Diagnose	Rhodangehalt in millinormal		
					auf der Höhe d. Erkrankung	Rekonvaleszenz	nach Abheilung
1	3	♂	15	Dyspepsie	Spuren etwa 0,05	0,6—0,8	1,4
2	4	♂	12	„	0,2	0,8	1,0
3	7	♂	10	„	Nicht nachweisbar	0,6	1,0
4	5	♀	5	„	0,2	0,4	—
5	4	♂	4	„	0,3	0,6	—
6	4	♀	6	„	0,1—0,4	—	—
7	6	♀	6	„	—	0,5	1,0
8	4	♂	4	„	—	0,3—0,6	—
9	1	♀	2	„	0,1	—	—
10	4	♂	3	„	0,2	0,5	—
11	8	♀	4	„	—	0,4	0,8
12	6	♂	5	Anorexie	0,4	0,4—0,6	—
13	7	♂	4	„	0,6	0,6—0,8	—
14	4	♀	2	Dystrophie	—	0,5—0,6	—
15	6	♀	3	Dystrophie, Rachitis	—	0,6—0,8	—
16	9	♂	1	Dystrophie, Rachitis	0,4	—	—
17	8	♀	1	Dystrophie	—	0,3	—
18	12	♂	1	„	—	0,5	—

Dieser Befund ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die Speichelsekretion und somit auch die Ausscheidung von Rhodan bei Ernährungsstörungen vermindert ist. *Davidsohn* und *Hymansohn*[3] fanden bei akuten Ernährungsstörungen eine erhebliche Verminderung der Speichelmenge, die nach Abheilung wieder normale Werte erreichte.

Obwohl nach den Untersuchungen von *Lockemann* und *Ulrich*[2] schon Lösungen von 0,1 „millinormal" Natrium-Rhodanit in Gegenwart von $^1/_{50}$ normal Salzsäure eine deutliche bactericide Wirkung ausüben, wollen wir aus den mitgeteilten Ergebnissen vorläufig keine bindenden Schlüsse auf die Bedeutung der Verminderung des Rhodangehaltes bei Ernährungsstörungen ziehen. Bekanntlich ist ja der Salzsäuregehalt des Magensaftes im Säuglingsalter sehr gering, so daß eine physiologische Wirkung des Rhodans im Magensaft in diesem Lebensalter überhaupt fraglich erscheint.

Zusammenfassung.

Nachdem *Lockemann* und *Ulrich* eine Steigerung der bactericiden Kraft der Magensalzsäure durch ganz geringe Rhodanmengen erkannt hatten, wurde der Rhodangehalt des Magensaftes von 248 gesunden

Kindern festgestellt. Es zeigte sich, daß der Rhodangehalt mit steigendem Alter zunimmt und im Alter von 5—10 Jahren die höchsten Werte erreicht.

Bei Dyspepsie im Säuglingsalter fanden sich stets stark herabgesetzte Rhodanwerte, die in der Rekonvaleszenz wieder anstiegen. Bei Dystrophie waren die Werte nur wenig vermindert.

Literaturverzeichnis.

[1] *Edinger*, Dtsch. med. Wschr. **1895**, H. 21, 381. — [2] *Lockemann* u. *Ulrich*, Z. Hyg. **110**, 79 (1929); **111**, 387 (1930) — Dtsch. med. Wschr. **1930**, H. 49, 1900 — Biochem. Z. **243**, 150 (1931). — [3] *Davidsohn* u. *Hymansohn*, Z. Kinderheilk. **35**, 10 (1923).

Düsseldorf, Akademische Kinderklinik.

(Aus der Akademischen Kinderklinik Düsseldorf. — Vorstand: Prof. Dr. *A. Eckstein*.)

Beeinflussung des Kalk- und Phosphorgehalts der Frauenmilch durch die Nahrung.

Von

B. Herz.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 12. Dezember 1932.*)

Bei dem engen Zusammenhange des Phosphor- und Kalkstoffwechsels muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß eine Zu- und Abnahme des Calciums im Stoffwechselmilieu auch eine Änderung des Phosphors nach sich zieht. Diese Frage spielt in der Stoffwechselchemie des Säuglings schon seit langem eine wichtige Rolle und wurde schon mehrfach unter normalen und pathologischen Bedingungen experimentell zu klären versucht. So sei hier nur auf das Verhältnis des Ca und P bei der Rachitis und Spasmophilie hingewiesen (*György*[1], *Freudenberg*[2], *Schloss*[3]).

Für die Beurteilung des Ca- und P-Stoffwechsels sind die Änderungen des Ca- und P-Spiegels im Blute neben der Stoffwechselbilanz (Einfuhr und Ausfuhr in Kot und Urin) von großer Bedeutung. Dagegen hat das Verhalten des Ca und P in den Ausscheidungsprodukten der Milch und seine Beziehung zum Ca- und P-Stoffwechsel bisher nur wenig Beachtung gefunden. Diese Frage hat insofern praktische Bedeutung, als eine Umstellung des Ca- und P-Stoffwechsels eine etwaige Änderung des Ca- und P-Gehaltes der Milch hervorrufen könnte, die sich unter Umständen nachteilig für den Säugling auswirken würde. Es ist nun allerdings zu bedenken, daß bei einseitiger Belastung des Stoffwechsels mit Ca und P der Ca- und P-Gehalt des Blutes bei gesunden Individuen nur geringe Schwankungen zeigt (*Neurath*[4], *Heubner*[5]), und so besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, daß unter den experimentellen Voraussetzungen gröbere Veränderungen des Ca- und P-Gehaltes der Milch zu erwarten sind. Stoffwechselerkrankungen, wie sie bei Rachitis und Spasmophilie im Säuglingsalter zu einer Veränderung des Blutchemismus und damit dort zur Änderung des Quotienten Ca : P führen, sind ebenfalls bei lactierenden Frauen nicht zu erwarten, obwohl bei

der graviden Frau geringe Änderungen in den letzten Monaten der Schwangerschaft im Sinne einer Abnahme des Blutkalkspiegels bekannt sind (*Kehrer*[6], *Frei* und *Emmerson*[7]). Bei bestimmten Kalkpräparaten, z. B. Ca-malon., gelingt es allerdings auch bei gesunden Individuen, eine deutliche, wenn auch vorübergehende Erhöhung des Kalkspiegels im Blute zu erzielen (*Langstein*[8]). Damit besteht auch die Berechtigung, unter diesen Bedingungen entsprechende Veränderungen in der Milch zu erwarten. Diesbezügliche Beobachtungen am Menschen wurden nur in geringem Umfang angestellt. Zur Klärung der Frage, ob der Ca- und P-Gehalt der Milch durch Gaben von Ca beeinflußt werden kann, wurde in den im folgenden beschriebenen Versuchen bei 6 Ammen, die kalkreich bzw. kalkarm ernährt wurden, der Ca- und P-Gehalt der Milch ermittelt.

Gang der Analyse: Zum Versuch wurde von jeder Frau die Milch des entsprechenden Tages gesammelt, davon 300—500 ccm verascht, die Asche mehrmals mit verdünnter Salzsäure (etwa 5proz.) ausgezogen und zum ursprünglichen Volumen von 300 oder 500 ccm mit Wasser aufgefüllt.

Zur Calcium- und Phosphorbestimmung wurden je 100 ccm des Extraktes verwandt. Das Calcium wurde als Oxalat gefällt und titrimerisch mit Kaliumpermanganat bestimmt; der Phosphor als Phosphorammonmolybdat gefällt und mit Kalilauge und Salzsäure titriert.

Besprechung der Versuche.

Versuch 1. Frau Adams und Frau Lürkens. Diese Frauen erhielten während 7 Tagen zur normalen Kost täglich 10—15 g Calciumcitrat in Form von Helfenberg-Keks und -Schokolade. Untersucht wurde die Milch von 6 verschiedenen Tagen ohne Ca-Zulage, von 5 Tagen mit Ca-Zulage und von 2 Tagen nach dem Versuch. Nachträglich wurde später anläßlich der folgenden Versuche die Milch von 3 Tagen bei Ca-armer Diät untersucht. Die Ca- und P_2O_5-Werte änderten sich nicht bei den Zugaben von Ca-Salzen. Sie sanken um etwa 5% an den Tagen Ca-armer Diät (siehe Tab. 1 u. 2).

Da bei den beiden ersten Frauen der Kalkgehalt der Milch sich durch Gaben von Calciumcitrat nicht änderte, wurde bei den folgenden Frauen der Ca-Gehalt der Nahrung diätetisch geregelt. Bei der Auswahl der Nahrung wurde nur der Ca-Gehalt der verschiedenen Lebensmittel berücksichtigt. Der Phosphorgehalt wurde außer acht gelassen. Die verschiedenen Calciumwerte wurden mit Hilfe der Tabelle von *Schall-Heisler* errechnet. An den calciumreichen Tagen wurde viel Milch, Käse, Butter verwandt. An den calciumarmen Tagen wurde statt Milch Kaffee und Sahne, statt Butter Margarine und kein Käse gereicht. Es ergab sich so an calciumreichen Tagen täglich 6000—7000 mg Ca und 7000—8000 mg P_2O_5 in der Nahrung. Das ist das Doppelte an Ca wie auch an P_2O_5 als in der normalen Nahrung. An calciumarmen

Tabelle 1. *Amme Adams.*

Datum 1931	Tages-Milch-menge in ccm	Gesamt-Gehalt in mg Ca der Milch	Gesamt-Gehalt in mg P_2O_5 der Milch	Ca-Gehalt in mg% der Milch	P_2O_5-Gehalt in mg% der Milch	Ca-Zulage (Ca-Citr.) zur Nahrung
12. IX.	1925	469,3	608,0	21,26	31,58	—
13. IX.	2050	449,3	657,8	22,02	32,08	—
17. IX.	2080	452,0	629,5	21,76	30,38	—
18. IX.	2080	443,5	638,5	21,31	30,71	—
22. IX.	2040	446,5	614,5	21,90	30,16	—
7. X.	1985	441,8	611,2	22,25	30,80	—
9. X.	1865	401,5	516,2	21,51	27,68	10 g = 3670 mg Ca
11. X.	1900	404,3	551,8	21,27	29,02	10 g = 3670 „ „
12. X.	1915	405,0	569,0	21,17	29,68	10 g = 3670 „ „
14. X.	1950	415,2	561,3	21,32	28,77	15 g = 5505 „ „
16. X.	1950	419,9	588,5	21,46	30,16	15 g = 5505 „ „
17. X.	1900	405,8	602,5	21,37	31,66	—
18. X.	1790	382,5	567,6	21,37	31,66	—
9. XI.	1870	383,5	556,8	20,52	29,77	Ca-arme Kost
10. XI.	1960	396,5	589,6	20,20	30,08	„ „ „
12. XI.	1860	364,0	584,5	19,60	31,39	—

Tabelle 2. *Amme Lürkens.*

Datum 1931	Tages-Milch-menge in ccm	Gesamt-Gehalt in mg Ca der Milch	Gesamt-Gehalt in mg P_2O_5 der Milch	Ca-Gehalt in mg% der Milch	P_2O_5-Gehalt in mg% der Milch	Ca-Zulage (Ca-Citr.) zur Nahrung
12. IX.	1920	486,0	539,5	25,28	28,13	—
13. IX.	1900	465,3	545,2	24,50	28,75	—
14. IX.	2035	485,8	568,5	23,91	27,94	—
16. IX.	1990	472,4	571,8	23,72	28,65	—
18. IX.	1975	505,6	554,0	25,58	28,02	—
22. IX.	2025	494,6	569,2	24,40	28,10	—
7. X.	1940	461,5	562,0	23,80	28,98	—
9. X.	1935	472,4	550,0	24,40	28,41	10 g = 3670 mg Ca
10. X.	1900	462,0	561,2	24,31	29,51	10 g = 3670 „ „
12. X.	1960	438,5	574,5	22,36	29,26	10 g = 3670 „ „
14. X.	1885	453,5	521,6	24,01	27,66	10 g = 3670 „ „
16. X.	1900	461,8	516,4	24,31	27,20	15 g = 5505 „ „
17. X.	1880	456,8	517,6	24,31	27,49	—
18. X.	1900	462,0	762,8	24,31	27,49	—
9. XI.	1930	445,5	532,6	23,10	28,62	Ca-arme Kost
10. XI.	1935	448,5	574,2	23,17	29,63	„ „ „
11. XI.	1840	418,5	552,5	22,75	28,50	„ „ „
12. XI.	1880	409,5	558,5	21,78	29,66	—

Tagen ergab sich eine Tagesmenge Ca von 400—600 mg und etwa 4000 mg P_2O_5, das ist $^1/_{20}$ des Ca an calciumreichen Tagen und etwa die Hälfte P_2O_5. Als normale Ca- und P_2O_5-Tagesmenge wurde ein Durchschnitts-

wert aus einem Wochenspeisezettel der allgemein verabreichten Kost samt den Zulagen für die Ammen (Milch, Butter, Käse) angenommen und zu täglich 3228 mg Ca und 4384 mg P_2O_5 errechnet.

Versuch 2. Frau Henneböhle und Frau Töller erhielten erst 6 Tage lang Ca-arme, dann 6 Tage lang Ca-reiche Diät. Bei den letzten Ca-reichen Tagen wurde

Tabelle 3. *Amme Henneböhle.*

Datum 1931	Tages-Milch-menge in ccm	Gesamt-Gehalt in mg Ca d. Milch	Gesamt-Gehalt in mg P_2O_5 d. Milch	mg% an Ca der Milch	mg% an P_2O_5 d. Milch	Nahrung in mg Ca	Nahrung in mg P_2O_5	Zulage von Ca-malon. zur Nahrung
26. X.	2830	582,98	874,5	20,6	30,9	3228,5	4384,0	—
27. X.	2780	512,70	835,4	18,4	30,1	519,7	3748,0	—
28. X.	2855	548,73	857,9	19,2	30,1	434,6	3851,0	—
30. X.	2070	345,28	618,1	16,7	29,9	433,0	3389,0	—
31. X.	2535	446,67	773,7	17,6	30,9	508,5	3550,0	—
1. XI.	2680	463,10	841,0	17,3	31,4	531,0	3883,2	—
2. XI.	2555	508,44	770,3	19,9	30,1	6222,1	7919,3	—
3. XI.	2325	515,60	733,5	22,2	31,6	6932,0	6947,2	—
5. XI.	2000	414,00	683,0	21,2	34,2	6044,1	7913,5	3 g = 1320 mg Ca
6. XI.	1505	310,03	521,9	20,6	34,7	7122,4	7847,2	10 g = 4400 „ „
7. XI.	2370	505,76	809,8	21,3	34,2	7029,5	9249,2	10 g = 4400 „ „
8. XI.	2450	485,10	821,7	19,8	33,5	3228,5	4384,0	—
20. XI.	2535	496,86	793,1	19,6	31,7	3228,5	4384,0	—
27. XI.	2550	530,04	842,3	20,8	33,03	3228,5	4384,0	—
28. XI.	2460	473,32	767,0	19,3	31,2	3228,5	4384,0	—

Tabelle 4. *Amme Töller.*

Datum 1931	Tages-Milch-menge in ccm	Gesamt-Gehalt in mg Ca d. Milch	Gesamt-Gehalt in mg P_2O_5 d. Milch	mg% an Ca der Milch	mg% an P_2O_5 d. Milch	Nahrung in mg Ca	Nahrung in mg P_2O_5	Zulage von Ca-malon. zur Nahrung
26. X.	2420	598,95	721,4	24,75	29,81	3228,5	4384,0	—
27. X.	2330	512,13	632,6	21,98	27,15	519,7	3748,0	—
28. X.	2405	547,60	651,76	22,77	27,09	434,7	3851,6	—
29. X.	2285	—	—	—	—	441,0	2973,0	—
30. X.	2290	512,60	638,45	22,39	27,88	433,0	3389,9	—
31. X.	2275	495,50	682,05	21,78	29,98	508,5	3550,0	—
1. XI.	2330	519,00	690,38	22,28	29,63	351,0	3883,2	—
2. XI.	2125	536,46	639,20	25,25	30,08	6221,5	7919,3	—
3. XI.	2200	597,52	690,36	27,16	31,38	6932,0	6947,2	—
4. XI.	2180	—	—	—	—	6040,0	7913,5	—
5. XI.	2245	583,25	725,68	25,98	32,28	6044,0	7913,5	3 g = 1320 mg Ca
6. XI.	2190	552,76	648,24	25,24	29,60	7122,0	7847,2	10 g = 4400 „ „
7. XI.	2195	575,09	649,28	26,20	29,58	7029,6	9249,2	10 g = 4400 „ „
8. XI.	1880	452,33	534,67	24,06	28,44	3228,5	4384,0	—
27. XI.	2315	560,23	641,02	24,20	27,69	3228,5	4384,0	—
28. XI.	2350	546,84	563,06	23,27	27,79	3228,5	4384,0	—

außerdem noch Ca-Malonat zugegeben. Untersucht wurde die Milch von 5 Ca-armen Tagen, von 5 Ca-reichen Tagen und von 5 verschiedenen Tagen mit normaler Kost.

Der Durchschnittswert des Milch-Ca an den Ca-reichen Tagen lag bei Frau He. um etwa 8% höher, bei Frau Töller um etwa 15% höher als an den Ca-armen Tagen. Der Durchschnittswert an Tagen mit normaler Kost war um 5% höher als bei Ca-armer Diät. Die Schwankungen der Phosphorwerte verhielten sich annähernd analog denen der Calciumwerte, so daß bei sehr hohem Calciumgehalt ein hoher Phosphorwert und bei niedrigem Calciumgehalt ein niedriger Phosphorwert gefunden wurde. *Die Zulagen von Calciummalonat blieben ohne Einfluß.* Die Schwankungen im Calciumgehalt zeigen sich deutlicher in den Prozentangaben als in den ausgeschiedenen Tagesmengen. *An den Ca-armen Tagen wurde teilweise mehr Calcium in der Milch abgegeben, als in der Nahrung enthalten war* (siehe Tab. 3 u. 4 u. Abb. 1 u. 2).

Versuch 3. Frau Hoff* und Frau Schoppmeier. Bei diesen Frauen wurde die Ernährung ähnlich gehandhabt wie bei den vorigen, nur wurde in diesem Falle erst Ca-reich und anschließend Ca-arm ernährt. Analysiert wurde die Milch von 3 Tagen vor dem Versuch, von 5 Tagen bei Ca-reicher und von 6 bei Ca-armer Diät, außerdem noch von 2 Tagen nach dem Versuch. Der Einfluß einer Zulage von Ca-Malonat wurde einmal bei Ca-reicher und zweimal bei Ca-armer Diät geprüft.

Bei Ca-reicher Diät wurde durchschnittlich 10% mehr Calcium ausgeschieden als an den Ca-armen Tagen. Bei Frau Sch. etwa 5% mehr als an Tagen mit normaler Kost. Bei Frau H. war gegenüber der normalen Kost durch Ca-reiche Diät keine Erhöhung des Milchcalciums erzielt worden.

Tabelle 5. *Amme Hoff.*

Datum 1931	Tages-Milch-menge in ccm	Gesamt-Gehalt in mg Ca der Milch	Gesamt-Gehalt in mg P_2O_5 d. Milch	mg% an Ca der Milch	mg% an P_2O_5 d. Milch	Nahrung in mg Ca	Nahrung in mg P_2O_5	Zulage von Ca-malon. zur Nahrung
1. XII.	2145	642,2	720,0	29,02	33,58	3228,5	4384,0	—
2. XII.	2210	634,8	848,5	28,71	33,85	3228,5	4384,0	—
3. XII.	2280	686,2	732,2	30,05	32,07	3228,5	4384,0	—
7. XII.	2160	685,2	705,1	31,68	32,55	6221,5	7919,3	—
8. XII.	2100	657,0	689,2	31,30	32,80	6932,0	6947,2	—
9. XII.	2110	664,5	674,6	31,48	31,88	7091,0	8739,9	—
10. XII.	2050	650,0	677,0	31,88	33,00	7091,0	8740,8	—
12. XII.	2040	602,3	653,2	29,50	32,00	7029,5	9249,2	10 g = 4400 mg Ca
13. XII.	1970	564,5	678,6	28,72	34,40	397,0	4656,0	—
14. XII.	2115	588,5	695,4	27,92	33,00	434,7	3851,6	—
15. XII.	2010	569,2	668,3	28,35	33,23	442,0	2973,4	—
16. XII.	2120	604,5	718,8	28,51	33,85	357,5	3848,6	—
18. XII.	1940	582,0	660,0	30,00	34,00	476,0	3205,9	10 g = 4400 mg Ca
19. XII.	2090	624,9	692,0	29,88	33,01	526,0	3902,4	10 g = 4400 „ „
20. XII.	2005	608,2	664,8	30,30	33,10	3228,5	4384,0	—
21. XII.	1970	579,3	652,5	29,40	33,10	3228,5	4384,0	—

* Frau Hoff, eine rachitische Zwergin, hatte von den 6 Frauen die höchsten Kalk- und Phosphorwerte in der Milch; trotzdem erkrankte ihr an der Brust genährtes Kind an Rachitis!

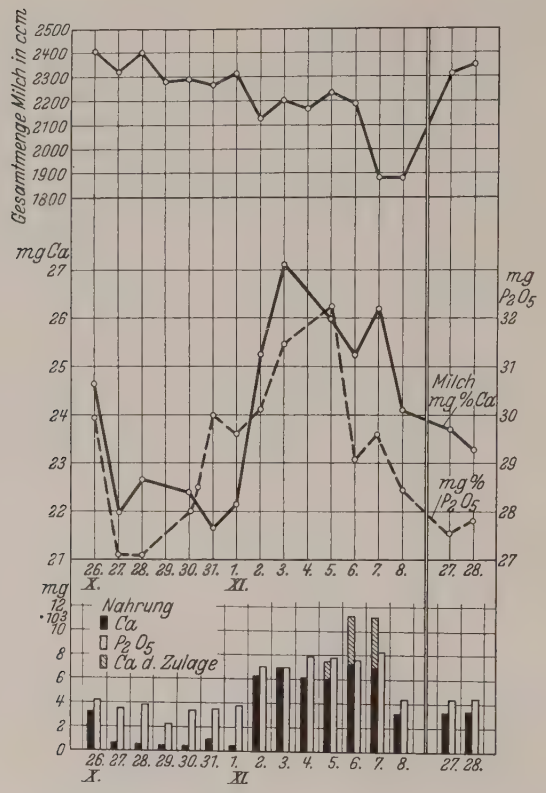


Abb. 1. Verhalten des Ca- und P_2O_5-Gehalts der Milch zum Ca und P_2O_5 der Nahrung. (Als Beispiel Kurve *Töller*.)

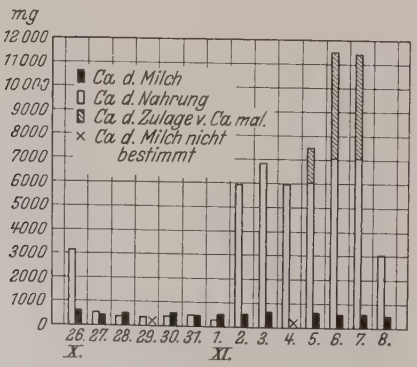


Abb. 2. Vergleich des pro Tag abgegebenen Milch-Ca mit dem Ca der Nahrung. (Beispiel Kurve *Töller*.)

Tabelle 6. *Amme Schoppmeier.*

Datum 1931	Tages-Milch-menge in ccm	Gesamt-Gehalt in mg Ca der Milch	Gesamt-Gehalt in mg P_2O_5 d. Milch	mg% an Ca der Milch	mg% an P_2O_5 d. Milch	Nahrung in mg Ca	Nahrung in mg P_2O_5	Zulage von Ca-malon. zur Nahrung
1. XII.	2285	454,5	698,5	20,34	30,58	3228,5	4384,0	—
2. XII.	2330	503,5	702,5	21,59	30,15	3228,5	4384,0	—
3. XII.	2115	444,6	633,4	21,00	30,12	3228,5	4384,0	—
7. XII.	2225	529,5	669,2	23,80	30,02	6221,5	7919,5	—
8. XII.	2175	477,5	658,2	21,90	30,23	6932,0	6947,2	—
9. XII.	2190	498,2	706,5	22,77	32,24	7091,0	8739,9	—
10. XII.	2110	498,2	699,2	23,56	33,15	7091,0	8740,8	—
12. XII.	2205	520,3	732,9	23,60	33,25	7029,5	9249,2	10 g = 4400 mg Ca
13. XII.	2210	455,8	676,5	20,69	30,65	397,0	4656,0	—
14. XII.	2270	447,6	651,5	19,70	28,65	434,6	3851,6	—
15. XII.	2150	424,5	609,5	19,70	28,30	442,0	2973,4	—
16. XII.	2085	415,3	600,0	19,90	28,75	357,55	3848,6	—
18. XII.	1855	365,2	568,2	19,76	30,63	476,0	3205,9	10 g = 4400 mg Ca
19. XII.	1910	382,0	584,8	20,00	30,65	526,0	3902,4	10 g = 4400 „ „
20. XII.	1955	414,4	583,2	21,20	29,83	3228,5	4384,0	—
21. XII.	2215	494,8	699,6	22,50	31,65	3228,5	4384,0	—

Auch bei *diesen beiden Frauen wurde an den calciumarmen Tagen ebensoviel bzw. mehr Calcium mit der Milch abgegeben, als die Nahrung enthielt* (Tab. 5 und 6).

Die gefundenen Kalkwerte stimmen mit den von *Abderhalden*[11] und *Bunge*[12] angegebenen überein. Die P_2O_5-Werte entsprechen den mittleren P_2O_5-Werten, die *Schloßmann*[10] für die Frauenmilch angegeben, ebenso den von *Abderhalden* gefundenen.

Besprechung der Versuche.

Durch Calciumcitrat und Calciummalonat allein wurde weder der Calcium- noch der Phosphorgehalt der Milch geändert. Bei der diätetischen Behandlung wurde eine zwar deutliche, aber doch nur geringe Beeinflussung des Milchkalks erzielt. Durch kalkreiche Diät konnte gegenüber der normalen Kost bei einem Verhältnis des Nahrungs-Ca von 2 : 1 nur eine Steigerung des Milch-Ca um $^1/_{20}$ erreicht werden. Der 20fachen Calciummenge bei calciumreicher Diät gegenüber der calciumarmen entspricht eine Steigerung des Milch-Ca um $^1/_{10}$. Dieses Ergebnis entspricht den Feststellungen *Browers*[9], der Calcium und Phosphor zu den „relativ konstanten", wenig durch die Nahrung beeinflußbaren Stoffen rechnet. Es widerspricht den Ergebnissen von *K.* und *L. Toverad*[13], die durch eine Tageszulage von 0,546 Ca in Form von Kalzan, eine Woche lang verabreicht, Erhöhung des prozentualen Milchkalks bis zu 35% gefunden haben. Die Schwankungen der Phosphorwerte verhalten sich annähernd analog denen der Calcium-

werte, so daß sehr hohen Kalkwerten ein hoher P_2O_5-Wert und sehr niedrigen Ca-Werten ein niedriger P_2O_5-Wert entspricht. Bei sämtlichen Frauen wurde aber während der calciumarmen Diät mehr Ca in der Milch ausgeschieden (als Beispiel s. Abb. 2) als in der Nahrung enthalten war. Da sich nach den verschiedensten Autoren[14] aus der Kalkausscheidung im Kot und Urin für den Erwachsenen ein Minimalbedarf von etwa 1 g Calcium pro Tag ergibt und selbst im Hunger ähnliche Mengen Kalk ausgeschieden werden, muß, wenn dazu noch eine negative Calciumbilanz in bezug auf die Milch besteht, der Körper an Kalk verarmen. Eine kalkreiche Ernährung ist also weniger im Interesse des Kindes als im Interesse der Mutter zu fordern.

Zusammenfassung.

Bei 6 Ammen konnte ein Einfluß von verschieden kalkreicher Ernährung auf den Ca- und P-Gehalt der Milch nachgewiesen werden.

Die Ca- und P-Werte änderten sich im allgemeinen gleichsinnig.

Die bei calciumarmer und calciumreicher Ernährung gefundenen Unterschiede lagen zwischen 8 und 15%.

Zulagen von Ca-malon. und Ca-citr. bewirkten keine eindeutige Zunahme des Milchkalks.

Bei calciumarmer Kost wurde durchweg mehr Ca in der Milch ausgeschieden als in der Nahrung aufgenommen wurde.

Eine calciumreiche Ernährung ist daher im Interesse der stillenden Mutter zu fordern.

Literaturverzeichnis.

[1] *Schloß*, Jb. Kinderheilk. **79**, 40, 149 (1914); **82**, 435 (1915). — [2] *Freudenberg*, Jb. Kinderheilk. **78**, 47 (1913). — [3] *György*, Jb. Kinderheilk. **99**, 1 (1922). — [4] *Neurath*, Z. Kinderheilk. **41**, 1 (1910). — [5] *Heubner*, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie: Mineralstoffwechsel **1931**. — [6] *Kehrer*, Arch. Gynäk. **112**, 487 (1919). — [7] *Frei* u. *Emmerson*, Biochem. Z. **226**, 355 (1930). — [8] *Langstein*, Dtsch. med. Wschr. **1920**, Nr 11, 2127—2129. — [9] *Brower*, Arch. neerl. des sciences exactes et naturelles **16**, 229—303 (1931). — [10] *Schloßmann*, Arch. Kinderheilk. **40** (1905). — [11] *Abderhalden*, Lehrbuch der Physiologie **1921**. — [12] *Bunge*, Lehrbuch der Physiologie 2. Bd. 1905. — [13] *Kirsten Utheim Toverad* u. *Scuttorm Toverad*, Studies on the Mineral Metabolism during pregnancy and lactation. Acta Paediatr. (Stockh.) **12**, Suppl. **2**. — [14] Siehe unter [5], S. 1565—1566.

Düsseldorf, Akademische Kinderklinik.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Vorstand: Prof. Dr. *A. Eckstein*.)

Tetanigene Substanzen in Thymus und Harn.

II. Mitteilung.

Über das Auftreten von „tetanigenen Substanzen" im Harn von Kindern und Erwachsenen.

Von
Hermann Selzer.

Die Hormonnatur der von *A. Nitschke*[1] gefundenen sog. „Ca-Substanz" ist noch sehr umstritten. Die Anschauung, daß die Spasmophilie durch eine Überfunktion des lymphatischen Gewebes, d. h. durch Überproduktion der „Ca-Substanz" zustande kommt, gründet sich u. a. auf den Nachweis, daß im Harn spasmophiler Kinder stets, in dem nichtspasmophiler Kinder dagegen niemals durch ein besonderes Extraktverfahren eine spezifische Substanz nachgewiesen wurde, die nach Injektion beim Kaninchen „tetanigen" wirkt.

Die bisher einzige vorliegende Nachprüfung der Versuche von *A. Nitschke*, die in diesem Sinne zu deuten sind, ergab aber, daß das Auftreten einer für das Kaninchen „tetanigenen" Substanz im Harn keineswegs an das Vorhandensein einer Spasmophilie gebunden ist. Diese Untersuchungen von *W. Hertz*[2] zeigten, daß der Harnextrakt von elf Spasmophiliesäuglingen nur in 5 Fällen positiv reagierte. Ferner wurde im Urin von 6 nichtspasmophilen Kindern mit andersartigen Erkrankungen (kritisierte Pneumonie, kongenitales Vitium, Leukämie) diese „tetanigene" Substanz gefunden. *Hertz*[2] vermutet, daß im Urin von Kranken mit starkem Zellzerfall oder mit stärkerer Störung des Stoffwechsels — unter anderen auch bei der Spasmophilie — ein Substanzgemenge ausgeschieden wird, das nach Injektion beim Kaninchen „tetanigen" wirkt.

Solange die Einheitlichkeit der von *A. Nitschke* postulierten „Ca-Substanz" nicht erwiesen ist, solange man mit der Möglichkeit rechnen muß, daß die „tetanigene" Wirkung von einem Substanzgemenge, d. h. von verschiedenartigen Substanzen ausgelöst wird, halten wir es für richtiger, von „tetanigenen Substanzen" zu sprechen. Es ist auch noch nicht erwiesen, daß die in Thymusextrakten nachgewiesene „Ca-Sub-

stanz" einheitlicher Natur ist (*Schumacher*[3]), ja, es muß die Möglichkeit erwogen werden, daß es sich um Extraktgifte handelt, die erst bei der Extraktion entstehen, worauf *Schumacher*[4] schon hinweist.

Da eine Erweiterung der Untersuchungen von *Hertz*[2] wünschenswert schien, insbesondere Urine von Erwachsenen noch nicht auf die „tetanigenen Substanzen" untersucht worden waren, prüften wir das Vorkommen von diesen Stoffen in 31 Urinen von 26 kranken und gesunden Kindern und Erwachsenen.

Methode.

Gewinnung und Verarbeitung des Urins erfolgte nach den Vorschriften *Nitschkes*[1]. Ebenso wurde die Herstellung der Extrakte wie die Injektion nach den Angaben des Autors ausgeführt.

Auch wir konnten feststellen (*Nitschke*[1], *Herz*[2]), daß die Niederschlagsmengen sehr verschieden sind und in keinen sicheren Zusammenhang mit dem Ergebnis des Versuchs zu bringen sind. Gelegentlich trat kein Niederschlag nach Acetonzusatz auf, einmal gelang es uns aber nach weiterem Zusatz von 800 ccm Aceton, eine Ausfällung zu erzielen. Die Versuche, in denen es nicht gelang, einen Niederschlag zu gewinnen, wurden verworfen. Das Blut zur Kalkbestimmung entnahmen wir ausschließlich durch Herzpunktion. Alle ad exitum gekommenen Tiere wurden seziert; die Todesursache wurde festgestellt. Versuche, bei denen der Tod durch Herztamponade oder durch irgendwelche anderen Blutungen eingetreten war, wurden nicht gewertet. Die 1. Punktion erfolgte vor der 1. Injektion der Extrakte. Die 2. Punktion wurde nach weiteren 6—8 Stunden vorgenommen; wo eine kürzere Zeit vermerkt ist, haben wir während eines Krampfanfalles eine Blutentnahme gemacht. Die Punktionszeiten sind aus den Tabellen zu ersehen.

Die Versuchstiere wurden vor Beginn des Versuches mindestens 18 Stunden nüchtern gehalten und erhielten während des Versuches keinerlei Nahrung. Die Tiere befanden sich während der Versuche in einem Eisenkäfig im Laboratorium und wurden fortlaufend beobachtet.

Die Kalkbestimmung führten wir nach *De Waard* in Doppelbestimmungen aus.

Versuchsergebnisse.

Die einzelnen Daten über die Patienten, von denen der Urin stammt, über die vor der Urinentnahme verabfolgten Medikamente, über die Veränderungen der Diät sowie über Ergebnisse der chemisch-mikroskopischen Harnuntersuchungen, das spezifische Gewicht der Harne, Farbe und Besonderheiten des Extraktes und Daten über die Versuchstiere sind aus den Tab. 1—3 zu ersehen.

Die eingetragenen „injizierten Harnmengen" bedeuten die dem injizierten Extrakt entsprechenden Harnmengen.

Als „Normalwert" des Ca im Blutserum gilt jeweils der erste Wert eines jeden Versuches.

Ferner wurde die relative Senkung des Serumkalkspiegels berechnet und in die Tabellen eingetragen.

Besonderen Wert legten wir auf die klinische Beobachtung der Kaninchen, *da wir nur solche Tiere als sicher positiv bezeichneten, bei denen auch der tetanische Symptomenkomplex mehr oder weniger stark in Er-*

scheinung trat. Diese klinische Beobachtung der Tiere erscheint uns maßgebender für die Beurteilung der Extraktwirkung als das Absinken des Blutkalkspiegels unter 10 mg%. Wir glauben vielmehr, daß die Größe der relativen Kalksenkung, und zwar eine Senkung über 30% des Ausgangswertes mehr beweiskräftig ist als das Unterschreiten der 10 mg%-Grenze. *Nitschke*[1] hat sich auch nicht streng an diese Unterschreitung gehalten, da er auch einen Fall als positiv bezeichnet, der von ca. 12,3 mg% auf ca. 10,2 herabsinkt*. Diese Senkung betrug nur 17%. Wenn wir also eine Senkung von mindestens 30% für einen positiven Ausfall fordern, so legen wir einen mindestens ebenso strengen Maßstab für die Beurteilung an wie *A. Nitschke.*

In Tab. 1 sind diejenigen Fälle aufgeführt, die nach diesen Gesichtspunkten als sicher positiv zu bewerten sind. Von diesen trat in 6 Fällen auch eine Senkung unter die 10 mg%-Grenze auf.

2 manifeste *Spasmophilien* hatten einen positiven Harnextrakt, ferner reagierte der Urinextrakt von 5 *Erwachsenen* mit verschiedenartigen Erkrankungen (multiple Sklerose, Lungentuberkulose, Empyem, Eklampsie, Basedow) positiv. Unter die positiven Fälle gehören auch noch 3 Kinder im Alter von 5—11 Jahren, die *keine* Spasmophilie haben (Lymphogranulomatose, Verdacht auf Epilepsie, Hilusdrüsentuberkulose).

In Tab. 2 sind diejenigen Fälle zusammengestellt, deren Urinextrakte sehr wahrscheinlich eine mehr oder weniger starke tetanigene Wirkung auf die Tiere ausgeübt hatten. Die Wirkung kann aber nicht sicher positiv aufgefaßt werden, weil entweder nur eine Beeinflussung des Ca-Spiegels ohne nachgewiesene klinische Symptome oder nur klinische Symptome ohne erwiesene Kalksenkung festgestellt wurden.

Fall 13 könnte zu den positiven Ergebnissen gerechnet werden, da das Tier 6 Stunden nach der Injektion unter typischen Krämpfen ad exitum kam; leider war eine 2. Kalkbestimmung nicht mehr möglich. Der Versuch wurde daher zu den „zweifelhaften" Fällen in Tab. 2 gezählt.

Die sicher negativen Versuche (s. Tab. 3) umfassen 13 Fälle; unter diesen befinden sich 3 Säuglinge mit manifester Spasmophilie (Versuche 25, 26, 27).

Besprechung der Ergebnisse.

Diese Untersuchungen bestätigen die Befunde von *W. Hertz.* Während bei 2 Spasmophilien der Harnextrakt positiv war, wurde ein solcher Befund bei 3 anderen vermißt. Von diesen wurde ein Kind während der Sammelperiode mit Reisschleim behandelt. Der Einwand von

* Diese Zahlen sind von *A. Nitschke* nicht angegeben, sie wurden aber der kurvenmäßigen Darstellung seiner Ergebnisse entnommen [Z. Kinderheilk. **50** (1931)].

Tabelle 1.

Laufende Nummer	Angaben über den Patienten. Krankheitsbild. Anamnese	Urin
1	2	3
1	N. S., 7 Monate. Spasmophilie. Frühgeburt, lange Krankenhausbehandlung. Rosenkranz und Epiphysenauftreibungen. KÖZ. = 3. Ca = 6,8. Bei Urinentnahme bestanden die Krämpfe bereits seit 5 Tagen und waren unter der Medikation von Chloralhydrat, Kalkwasser und einer Diät von 400 ccm Halbmilch und 400 ccm Frauenmilch nicht gebessert. Peroneus ++, Facialis +	Spez. Gew. 1022, sau
1a	Urin von dem gleichen Säugling. 2 Tage später entnommen. Die Krämpfe dauern noch an	Spez. Gew. 1018, sau
2	A. B., 8 Monate. Manifeste Spasmophilie. Die Krämpfe, die schon seit einigen Tagen bestehen, dauern auch bei der Urinsammelperiode noch an. Diät: Grießbrei, Kompott	Spez. Gew. 1020, Rea nicht geprüft
3	P. S., 8 Jahre. Lymphogranulomatose. Blasser Junge in schlechtem Ernährungszustand. Erkrankung besteht seit 4 Jahren. 2mal waren bisher die Lymphdrüsen- und Milztumoren durch Röntgenbestrahlungen zurückgegangen. Bei der Urinentnahme zeigte das Kind neben starken Drüsenschwellungen ein Ekzem der Haut. Hautabstrich ergab neben hämolytischen Streptokokken auch Diphtheriebacillen. Fieber bis 38,5°	Spez. Gew. und Rea nicht geprüft. Al Leuk. +, Epith. +
4	K. K., 24 Jahre. Multiple Sklerose. Beginn 1929 mit Sehstörungen. Gordon +. Babinski +. Rossolimo +. WaR. 0. Bitemporale Abblassung der Papille, Degeneration des papillomakulären Bündels. Bei Urinentnahme 3 Monate erfolglos mit Germanin behandelt	Spez. Gew. 1018, sau
5	K. G., 26 Jahre. Eklampsie. Die eklamptischen Erscheinungen traten erst intra partum auf. Bei der Urinentnahme, 36 Stunden nach der Entbindung, keine Krämpfe mehr. Puls 78, Temperatur 37,4°. Riva-Rocci 130/90	Spez. Gew. 1020. Alb. Leuk. +, Ery. +, der 0, sauer. Gesam scheidung 1200 ccm

Tabelle 1.

Versuch						
Extrakt	Kaninchen	injizierte Harnmenge	Calciumwerte in mg%	Anzahl Std. nach Versuchsbeginn	relative Senkung in %	Klinische Beobachtungen. Sektionsergebnisse
4	5	6	7	8	9	10
	Nr. 38, schwarz, 2000 g	·	15,97	0	·	Es tritt leichtes Zittern auf, das allmähl. in Krämpfe übergeht. Nach 3 Stunden Abort von 3 Embr. Tier während des Versuchs sehr matt. Schnupfen
		100	13,32	20	·	
		100	10,1	35	·	
		·	10,38	50	35,0	
	Nr. 36, weiß, 2800 g	·	14,2	0	·	Tier ist schlaff und müde. Nach 16 Stunden spontan und auf Berührung Krämpfe. Nach 17 Stunden Exitus. Sektion o. B.
		100	9,4	14	33,8	
		100	·	·	·	
	Nicht notiert	·	16,0	0	·	Tier geht nach 20 Stunden unter starken Krämpfen ein. Sektion o. B.
		100	12,4	8	·	
		100	9,3	16	41,8	
	Nicht notiert	·	15,3	0	·	Es treten fibrilläre Zuckungen auf, die in schwerste Krämpfe übergehen. Exitus nach 25 Stunden. Sektion o. B.
		100	10,9	8	·	
		100	9,1	20	39,7	
Ausfällung	Nr. 51, grau, 1800 g	·	18,6	0	·	Nur leichte Adynamie. Nur selten etwas Zittern. Nach der 1. Injektion war während 18 Stunden die Quaddel nicht resorbiert
		100	14,9	6	·	
		100	15,1	24	·	
		·	9,6	48	48,4	
hellweiß	Nr. 59, weiß, 2780 g	·	19,8	0	·	Immer stärker werdende Adynamie, Opisthotonus, Krämpfe. Nach 29 Stunden Exitus. Sektion o. B.
		100	13,0	20	·	
		100	8,4	27	57,6	

Tabell

Laufende Nummer	Angaben über den Patienten	
	Krankheitsbild. Anamnese	Urin
1	2	3
6	G. v. d. M., 20 Jahre. Lungen-Tbc. Mittelgroßer blasser Patient. 47,9 kg. Kavernenbildung mit massigen Infiltraten in der linken Lungenspitze, die Pneumothorax veranlassen. Am Tage der Urinentnahme Temperatur morgens 36,9°, abends 38,6°, Puls 90. Blutsenkung 68/103. 10 Tage vorher Thorakokaustik. Pepsinwein	Spez. Gew. 1010, sa
7	A. H., 11 Jahre. Latente Hilusdrüsen-Tbc. Kräftig entwickelter Junge, mit Verdacht auf Epilepsie eingeliefert, da mehrmals Krämpfe beobachtet und erblich belastet. Keine mechanische und elektrische Übererregbarkeit. Temperatur 37°. Tuberkulin 1:1000 +	Spez. Gew. 1017, sa
8	K. F., 5 Jahre. Hilusdrüsen-Tbc. Blasser, schmächtiger Patient; epituberkulöses Infiltrat. Bei der Aufnahme starkes Unwohlsein mit 39° Fieber. 4 Tage später bei Urinentnahme Temperatur 37,1°. Koch 1:1000 +	Spez. Gew. 1022, n Alb. +, Ubg. +, terien +++
9	A. K., 27 Jahre. Postpneumonisches Empyem. Bereits mit 13 Jahren Rippenresektion wegen postpneumonischen Empyems. In den 4 Wochen vor Urinentnahme wurden durch Punktion insgesamt 3350 ccm Empyemflüssigkeit entfernt. Kultur auf Tbc. 0. Bei Urinentnahme Temperatur 38,8°, Puls 116. Atmung 27. Medikation: Cardiazol. Kodein. Pepsinwein	Spez. Gew. 1016, sa
10	H. T., 30 Jahre. Basedow. 158 cm, 60,9 kg. Die Frau hatte innerhalb eines Jahres 20 kg verloren. Mittelgradige Struma, erheblicher Exophthalmus. Puls 120. Grundumsatz um 41% gesteigert. Mäßige Lymphocytose (33%). Vor 6 Monaten 6 Röntgenbestrahlungen	Spez. Gew. 1022, al
10a	Der gleiche Urin wie in Versuch 10. Der Extrakt wurde zur gleichen Zeit hergestellt und zeigte das gleiche Aussehen	—

A. Nitschke[5], daß der negative Befund der Harnextrakte der Spasmophiliefälle von *W. Hertz*[2] darauf zurückgeführt werden müßte, daß die eingeleitete Reisschleimtherapie die Spasmophilie schlagartig beseitige, trifft für diesen Fall bestimmt nicht zu, da während der ganzen Sammelperiode spasmophile Krämpfe und andere typische Symptome beobachtet wurden

(Fortsetzung).

Versuch						
Extrakt	Kaninchen	injizierte Harnmenge	Calciumwerte in mg%	Anzahl Std. nach Versuchsbeginn	relative Senkung in %	Klinische Beobachtungen. Sektionsergebnisse
4	5	6	7	8	9	10
. B.	Nr. 68, schwarz, 2400 g	·	17,4	0	·	Adynamie, vertieftes Atmen. Krämpfe +++. Tier geht in der Nacht zugrunde. Sektion o. B.
		100	13,6	6	·	
		100	9,6	9	44,8	
. B.	Nr. 90, hasengrau 2850 g	·	17,0	0	·	Schon nach 2 Stunden treten Krämpfe auf, die 26 Stunden dauern. Danach erholt sich das Tier wieder
		100	11,9	6	·	
		100	10,0	24	34,1	
		·	12,0	28	·	
		·	11,2	48	·	
. B.	Nr. 52, grau, 2800 g	·	19,2	0	·	Nach 2 Stunden starke Adynamie, forcierte Atmung, starke Übererregbarkeit. Nach 4 Stunden Tod. Sektion o. B.
		100	12,6	2	35,7	
. B.	Nr. 60, schwarz, 2220 g	·	16,4	0	·	Adynamie ++, Krämpfe ++. Exitus unter Krämpfen
		100	13,4	8	·	
		100	10,8	22	33,6	
uffallend dicker und weißer Extrakt	Nr. 86, schwarz, 1950 g	·	15,1	0	·	Tier kommt nach 2 Stunden unter starken Schreien und Krämpfen ad exitum Sektion o. B.
		100	·	·	·	
tand vor der Injektion 24 Std. im Eisschrank	Nr. 85, schwarzweiß, 1960 g	·	16,8	0	·	Atmung ++, Adynamie ++++, Krämpfe +++. Exitus. Sektion o. B.
		100	15,1	6	·	
		100	10,4	9	38,1	

(mechanische Übererregbarkeit, KÖZ. = 3, Ca im Serum = 5,9). Die beiden anderen Fälle mit manifester Spasmophilie (Krämpfe, Verminderung des Kalkserumspiegels, erhöhte elektrische Erregbarkeit, s. Tab. 3) wurden nicht mit Reisschleim behandelt, sondern erhielten eine Nahrung aus Halbmilch und Breien.

Tabelle 2.

Laufende Nummer	Angaben über den Patienten	
	Krankheitsbild. Anamnese	Urin
1	2	3
11	C. K., 5 Jahre. Pneumonie. Der rechte Unterlappen ist befallen. Im Bereich der Pneumonie eine Pleuritis. Blasser Junge, in schlechtem Ernährungszustand. Temperatur 39°. Medikation: Campher, Ipecac. Adalin	Spez. Gew. 1021, neutr
11a	Der Urin stammt von dem Patienten aus Versuch 11, wurde 3 Tage später aufgefangen. Patient befindet sich im Stadium der Lysis, Temperatur sinkt auf 37,8°	Spez. Gew. 1024, alkalis
12	Dr. P., normaler Erwachsener mit geringem Sonnenerythem. In den vorhergehenden 2 Tagen herrschte Sonnenwetter mit 30° im Schatten. Geringe Wasserzufuhr	Spez. Gew. 1030, sauer
13	T. F., 12 Jahre. Hepatitis, Icterus catarrhal. Ty. 0. Micrococcus catarrhalis +++. WaR. 0. Unterentwickelter Junge mit ikterischer Verfärbung. Leber vergrößert, Milz o. B. Hym. v. d. Bergh: indirekt + (verzögert), direkt positiv. Kein Fieber. Fettfreie Kost	Spez. Gew. 1018, neutra Urobil. +, Urobilinoge +, Bilirub. +, Ery. + Leuk. +
14	M. A., 10 Jahre. Perikarditis. Sehr blasses und mageres Kind, das nicht aufrecht im Bett sitzen kann. Starke Cyanose der Lippen. Über allen Herzostien sind Geräusche hörbar. Zur Zeit der Urinentnahme in stark dekompensiertem Zustand. RR. = 110/20. Hb. 60%. Leuk. 16300, davon 71% Segmentkernige. Kein Fieber. Medikation: Cardiazol, Pyramidon	Spez. Gew. 1022, saue Alb. +, Ubg. +
15	G. D., 12 Jahre. Adipositas dolorosa. Der Knabe hatte bei einer Größe von 158 cm ein Gewicht von 68 kg. Gleichmäßig verteiltes Fettpolster, graziles Knochensystem und unterentwickelte Genitalien. Seit 2 Tagen machte der Patient eine Entfettungskur mit Diät und Thyreoidin durch, als der Urin für die Untersuchung aufgefangen wurde. Koch 1:1000 +	Spez. Gew. 1025, neutra

Ein weiterer Einwand von *A. Nitschke*[5], den bereits *Hertz*[6] widerlegen konnte, ist die Nichtbeachtung der Harnkonzentrationen. Dieser Einwand trifft für unsere Fälle — auch nicht für die negativ reagierenden Spasmophiliefälle — in keiner Weise zu, da wir keine Beziehungen des spezifischen Gewichts zur Wirksamkeit der Extrakte feststellen konnten. Die spezifischen Gewichte der von uns untersuchten Harne lagen durchweg zwischen 1014 und 1020; es handelt sich also um Konzentrationen,

Tabelle 2.

Versuch						
Extrakt	Kaninchen	injizierte Harnmenge	Calciumwerte in mg%	Anzahl Std. nach Versuchsbeginn	relative Senkung in %	Klinische Beobachtungen. Sektionsergebnisse
4	5	6	7	8	9	10
Hellweiß	Nr. 65, weißgrau, 2200 g	·	16,9	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	13,6	7	·	
		100	12,8	24	24,2	
o. B.	Nr. 67, rötlichweiß, 2750 g	·	18,7	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	13,6	8	·	
		60	12,4	24	33,7	
o. B.	Nr. 80, grau, 1900 g	·	13,9	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	10,2	8	·	
		100	10,2	24	27,0	
Dick, grünlichbraune Farbe	Nr. 84, schwarz, 2550 g	·	17,6	0	·	Tier kommt nach 6 Stunden unter starken Krämpfen ad exitum. Sektion o. B.
		100	·	·	·	
Dick	Nr. 33, grau, 2100 g	·	21,2	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	15,8	8	·	
		100	15,1	16	·	
		150	12,9	24	39,1	
o. B.	Nr. 15, perlgrau, 2360 g	·	16,3	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	13,0	7	·	
		100	12,1	20	25,6	

die *Nitschke*[5] als „notwendiges Ergebnis der Anordnung" bezeichnet. Die gelegentlichen geringen Abweichungen von dieser Konzentration können nicht zur Erklärung unserer Befunde herangezogen werden.

Von Interesse ist die Beobachtung, daß bei 2 Fällen (Versuche 5, 7) ein positiver Extrakt gefunden wurde, bei denen einige Tage vorher Krämpfe aufgetreten waren. Es scheint daher, *daß bei Krämpfen irgendwelcher Genese, u. a. auch bei der Spasmophilie, Stoffe im Urin ausgeschie-*

Tabelle 3.

Laufende Nummer	Angaben über den Patienten	
	Krankheitsbild. Anamnese	Urin
1	2	3
16	C. T., 17 Jahre. Myeloische Leukämie. Bei der Einlieferung, 14 Tage vor der Urinentnahme, bestanden starke Schwellungen der Leber und der Milz. Blutbild: Leuk. 300000 (26% Myel.), Hb. 52%, Ery. 3660000. Nach 6 Röntgenbestrahlungen der Milz fand sich bei einem Blutbild mit 37000 Leukocyten eine starke Verkleinerung der Milz. In diesem Zeitpunkt erfolgte die Urinentnahme	Spez. Gew. 1019, sauer
17	Der Urin stammt von der Frau mit dem Basedow aus Versuch 10 und 10a. Der Urin stand 72 Stunden vor der Extraktbereitung unter Toluolverschluß	Spez. Gew. 1022, alkalisch
18	H. K., $5^1/_2$ Jahre. Masern mit leichtem Croup. Normal entwickeltes Kind. An den unteren Extremitäten bereits vereinzeltes fleckiges Exanthem. Temperatur 38°	Spez. Gew. 1018, sauer
19	R. M., 27 Jahre. 4-Para. Gesunde Frau. Normale Gravidität mens. VII	Spez. Gew. 1016, neutral
19a	Der gleiche Urin wie in Versuch 19. Der Extrakt wurde zur gleichen Zeit mit dem aus Versuch 21 hergestellt und dem Tier injiziert	Spez. Gew. 1016, neutral
20	P. C., 60 Jahre. Leuchtgasvergiftung. 24 Stunden vor Urinentnahme in bewußtlosem Zustand eingeliefert; bei der Urinentnahme Temperatur 37,3°. Puls 110. Therapie: Oxenin	Spez. Gew. 1018, neutral Zucker +, Aceton +
21	Der Urin stammte von dem Patienten aus Versuch 11. Er wurde gleichzeitig mit dem Urin aus Versuch 11a im Stadium der Lysis aufgefangen	Spez. Gew. 1024, alkalisch
22	B. J., $1^1/_2$ Jahre. Meningitis tuberculosa. Zeitweilig Krämpfe. Liquordruck 420 mm. Pandy ++. Liquorzucker etwas vermindert. Im Spinngewebsgerinnsel fanden sich Tbc.-Bacillen. Medikation: Cardiazol, Traubenzucker, Chloralhydrat. 2 Tage nach Urinentnahme Exitus	Spez. Gew. 1024, alkalisch Leuk. ++, Ery. +

(Fortsetzung).

Versuch						Klinische Beobachtungen. Sektionsergebnisse
Extrakt	Kaninchen	injizierte Harnmenge	Calciumwerte in mg%	Anzahl Std. nach Versuchsbeginn	relative Senkung in %	
4	5	6	7	8	9	10
o. B.	Nr. 39, grau, 3170 g	·	16,2	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	14,9	8	·	
		100	14,9	24	8,0	
o. B.	Nicht notiert	·	13,4	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	11,6	12	13,6	
o. B.	Nicht notiert	·	14,6	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	13,0	6	·	
		100	13,6	24	11,0	
o. B.	Nicht notiert	·	13,6	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	12,2	8	·	
		100	11,9	24	12,6	
o. B.	Nr. 76, weiß, 2450 g	·	14,6	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	13,8	6	·	
		100	11,6	26	·	
		100	11,6	31	22,6	
		·	11,3	50	·	
o. B.	Nr. 51, schwarz, 1550 g	·	14,5	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	14,2	15	·	
		100	12,8	36	11,7	

nicht behauptet werden, daß im Anschluß an Krämpfe stets so viel „tetanigene Substanzen" in den Urin ausgeschieden werden müssen, daß ein positiver Extrakt erzielt wird (Meningitis tuberculosa, Versuch 22 in Tab. 3).

Die Vermutung von *Hertz*[2], daß die „tetanigenen Substanzen" bei Erkrankungen mit Zellzerfall oder stärkerer Störung des Stoffwechsels ausgeschieden werden, wird durch unsere Untersuchungen bestätigt. In

diesem Sinne sprechen die positiven Befunde bei einem Fall von Basedow mit stark erhöhtem Grundumsatz, bei einer Lymphogranulomatose, einem Empyem, einer progressiven Tuberkulose und einer fieberhaften Hilusdrüsentuberkulose mit epituberkulösem Infiltrat. Andererseits wurde eine positive Reaktion des Extraktes bei einem Fall gefunden, bei dem keine Krankheit mit ausgeprägtem Zellzerfall anzunehmen ist (multiple Sklerose).

Unter den negativ reagierenden Harnextrakten finden sich solche Fälle mit starkem Zellzerfall (Myeloische Leukämie, Sympathicoblastom, Pleuraempyem). Es ist daher nicht gesagt, daß in jedem Falle bei Krankheiten mit Zellzerfall „tetanigene Substanzen" *in solcher Menge* gefunden werden müssen, daß sie im Kaninchenversuch positiv reagieren.

Zusammenfassung.

Das Vorkommen von Substanzen im Harn, die beim Kaninchen tetanigen wirken, wurde mit der Methode von *A. Nitschke* in 31 Urinen bei 16 Kindern und 10 Erwachsenen untersucht. Sie konnten unter 5 Fällen von manifester Säuglingsspasmophilie nur 2mal festgestellt werden.

Positive Extrakte fanden sich bei 2 nichtspasmophilen Fällen mit Krämpfen in der Anamnese, ein Befund, der die Vermutung nahelegt, daß *derartige Substanzen als Folge der Krämpfe* und nicht umgekehrt auftreten.

Die Vermutungen von *Hertz*[2] konnten bestätigt werden, daß in den Urin von Erkrankungen (Kindern und Erwachsenen) mit starkem Zellzerfall tetanigene Substanzen ausgeschieden werden.

Die von *A. Nitschke*[5] gemachten Einwände gegen die Deutung der Versuche von *W. Hertz* (Einfluß der Ernährung, Harnkonzentration) treffen für unsere Untersuchungen nicht zu.

Der positive Ausfall von Harnextrakten von Erkrankungen nichtspasmophiler Natur und Krämpfen nichtspasmophiler Genese, ferner der negative Ausfall bei einigen sicher manifesten Spasmophilen sprechen gegen die Spezifität und somit auch gegen die Hormonnatur der von *A. Nitschke* postulierten „Ca-Substanz".

Literaturverzeichnis.

[1] *Nitschke*, Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **1928**; **1929** — Klin. Wschr. **1929 I**, 794 — Z. exper. Med. **65**, 637, 651 (1929) — Z. Kinderheilk. **50** (1931). — [2] *Hertz*, Klin. Wschr. **1932 I**, 113 — Z. Kinderheilk. **52** (1932). — [3] *Schumacher*, Z. Kinderheilk. **53**, 419 (1932). — [4] *Schumacher*, Z. Kinderheilk. (im Druck). — [5] *Nitschke*, Klin. Wschr. **1932 I**, 726. — [6] *Hertz*, Klin. Wschr. **1932 I**, 726.

Düsseldorf, Akademische Kinderklinik.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Direktor: Prof. Dr. *Eckstein*.)

Eine Mikrobestimmungsmethode des Jods im Blut und anderen flüssigen oder verflüssigten organischen Produkten.

Von
Joris Eyckerman (Gent).

Mit 1 Textabbildung.

Unsere Kenntnisse des Jodstoffwechsels und des Jodgehaltes der verschiedenen Organe und Gewebe sind noch sehr lückenhaft. Diese spärlichen Erkenntnisse sind jedoch mit nicht unantastbaren Methoden erworben.

Die Bestimmung des Blutjodspiegels unter normalen und pathologischen Verhältnissen steht immer im Vordergrund des Interesses. Das Thyroxin, dessen Jod vermutlich den größten Anteil des Blutjodes ausmacht, ist chemisch noch nicht einwandfrei bestimmbar. Durch Jodbestimmung wäre also eine indirekte Thyroxinbestimmung möglich, was für die Klinik von besonderem Interesse ist. Viele Untersuchungen des Blutjodspiegels mit den verschiedensten Methoden sind schon gemacht und schon weitgehend Schlußfolgerungen gezogen worden. Jedoch ist der normale Blutjodspiegel bisher noch nicht endgültig festgelegt, da die Ergebnisse der verschiedenen Untersucher weitgehend voneinander differieren.

Dies wird auch leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß nur Mengen von 1—5 γ[1] Jod in dem Analysenmaterial vorliegen und somit eine außerordentliche Genauigkeit von der Methode verlangt werden muß. Zur Illustration mögen folgende Angaben dienen. Es fanden:

Veil und *Sturm* (*v. Fellenbergs* Methode)	8—12 γ%
Glimm und Isenbruch (*Pfeiffers* Methode)	20—30 γ%
Widmann (*Schwaibolds* Methode)	32 γ%
Möbius (*Pfeiffers* Methode), normale und pathologische Fälle	20—60 γ%
Wir fanden nach der *Pfeiffer*schen Methode:	
Bei Erwachsenen	20—30 γ%
„ Kindern von 5—10 Jahren	12—20 γ%
„ Untersuchung der Muttermilch fand man mit *v. Fellenbergs* Methode (Münchener Gegend)	3 γ%
Wir selbst fanden in Düsseldorf mit der *Pfeiffer*schen Methode	5—15 γ%

[1] 1 γ = 0,000001 g.

Eine große Zahl Blut- und Muttermilchuntersuchungen (das Blut besonders bei Kindern) haben wir, da keine bessere Methode vorlag, mit der *Pfeiffer*schen Methode durchgeführt, wobei wir uns aber der Relativität unserer Resultate wohl bewußt waren. Die Resultate dieser Untersuchungen haben wir nicht publiziert, weil wir inzwischen eine eigene Methode ausgearbeitet haben, mit welcher wir die Untersuchungen fortsetzen.

An dieser Stelle sei ein kurzer Überblick über die bisher benutzten Methoden zur Bestimmung des Jods in organischen Substanzen gestattet. Eigentlich liegen nur 3 Methoden vor, alle anderen sind Abänderungen derselben ohne prinzipiellen Unterschied:

1. Die offene alkalische Verbrennung *v. Fellenbergs*, modifiziert durch *Lunde* u. a.:

Hierbei sind Glühverluste unvermeidlich — worauf in der Literatur vielfach hingewiesen wurde —, da ein Konstanthalten der Temperatur bei der Verbrennung außerordentlich schwierig ist. Aus diesem Grunde hat *v. Fellenberg* seine eigene Methode verlassen und verascht jetzt im Quarzrohr nach vorheriger offener Verkohlung. Diese Methode gibt auch bessere Resultate, jedoch werden mit ihr, wie *v. Fellenberg* selbst angibt, in einem Fall 20% der vorgelegten Jodmenge (50 γ) bei der Bestimmung nicht erfaßt. Trotzdem werden auch jetzt noch viele Blutanalysen mit der alten oder modifizierten Methode *v. Fellenbergs* gemacht.

2. Die trockene Veraschung in geschlossener Apparatur nach *Schwaibold*, *McClendon* und *Reith:*

Hier werden die organischen Substanzen im Quarzrohr beim Durchleiten von Sauerstoff verbrannt und die Verbrennungsgase in alkalischen Vorlagen aufgefangen. Diese Methode soll gute Dienste leisten, aber, wie *Widmann* neuerdings mitteilt, gerade für Blut nicht brauchbar sein. *Widmann* änderte die *Schwaibold*sche Methode dahin um, daß er an die Apparatur eine Schwefelkohlenstoffvorlage anschloß, in der alles Jod in organischer Bindung gefunden wird. Wie aber *Widmann* eine zweite notwendige Verbrennung zur Freimachung des ja in organischer Bindung in der Schwefelkohlenstoffvorlage vorhandenen Jods durchführt, im Quarzrohr oder in der Platinschale, ist bisher nicht mitgeteilt.

3. Die nasse Säureveraschung in geschlossener Apparatur nach *Pfeiffer*.

Hier werden vermittels Schwefelsäure und Wasserstoffsuperoxyd die organischen Substanzen verbrannt und die jodhaltigen Verbrennungsgase in alkalische Vorlagen geleitet. Diese Methode gibt sicher gute Resultate für relativ große Mengen Jod (von 20 γ ab) und für kleine Mengen jedenfalls bessere Resultate als die *v. Fellenberg*sche Methode (s. Blutwerte oben). Macht man aber mit derselben Substanz Reihenanalysen

Tabelle 3.

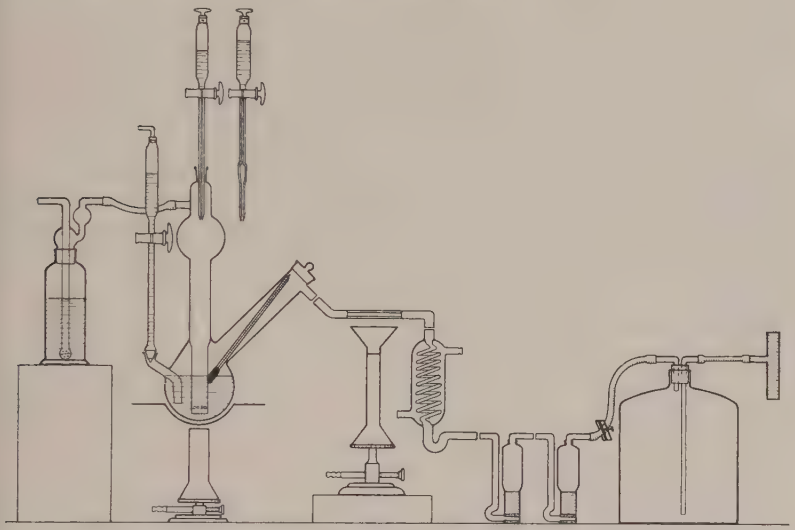
Versuch						
Extrakt	Kaninchen	injizierte Harnmenge	Calciumwerte in mg%	Anzahl Std. nach Versuchsbeginn	relative Senkung in %	Klinische Beobachtungen. Sektionsergebnisse
4	5	6	7	8	9	10
o. B.	Nr. 69, perlgrau, 2160 g	·	16,7	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	16,0	15	·	
		100	16,0	22	·	
		·	15,8	34	5,4	
o. B.	Nr. 95, grau, 1800 g	·	14,1	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	13,8	9	·	
		100	13,8	17	2,1	
Fällt erst nach Auffüllung auf 3000 ccm Aceton aus	Nr. 64, weiß, 2800 g	·	15,2	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	15,0	8	·	
		100	15,0	24	1,3	
o. B.	Nr. 86, braun, 2370 g	·	17,6	0	·	Keine klinischen Erscheinungen. Exitus. Sektion o. B.
		200	17,2	9	·	
		200	16,2	25	8,0	
o. B.	Nr. 85, schwarz, 2650 g	·	19,6	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	17,9	8	·	
		100	16,1	25	18,0	
o. B.	Nr. 53, grauschwarz, 1800 g	·	17,8	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	16,6	8	·	
		100	16,4	24	7,8	
Der Extrakt wurde vor der Injektion 48 Std. im Eisschrank aufbewahrt	Nr. 66, weiß, 3150 g	·	15,8	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	15,8	8	·	
		100	15,6	24	1,2	
Dickster, weißer Niederschlag	Nr. 49, schwarz, 2270 g	·	14,9	0	·	Keine klinischen Erscheinungen
		100	13,4	8	10,1	
		100	14,9	24	·	

Tabelle 3

Laufende Nummer	Angaben über den Patienten	
	Krankheitsbild. Anamnese	Urin
1	2	3
23	T. S., 7 Jahre. Toxische Diphtherie. Normal entwickeltes Kind. Nach Rückgang der Krankheitserscheinungen tritt eine schwere Nephritis auf. Gefäßkollaps, Gaumensegelparese, Herzschwäche. Am Tage der Urinentnahme eine leichte Besserung der Herzerscheinungen	Spez. Gew. 1029, sauer
24	T. H., 5 Jahre. Pleuraempyem. Schlecht entwickeltes Kind in schlechtem Ernährungszustand. Postpneumonisch war ein starkes Empyem hinzugetreten. Das Krankheitsbild bestand seit 4 Wochen. Bei Urinentnahme Temperatur 38,7°	Spez. Gew. 1021, neutral
25	O. R., 8 Monate. Manifeste Spasmophilie. Ca = 6,8. KÖZ. = 3,5. Die Krämpfe setzten 5 Tage vor Einlieferung in die Klinik ein und dauerten hier während der Sammelperiode des Harns an. Während der Sammelperiode keine Umstellung der Diät (600 ccm Halbmilch und Kompotte)	Spez. Gew. 1019, neutral
26	G. A., 5 Monate. Manifeste Spasmophilie. Ca = 7,0. KÖZ. = 3. Die ersten Krämpfe begannen 12 Tage vor dem Sammeln des Urins. In der Harnsammelperiode wurden noch zeitweilig Krämpfe beobachtet. Facialis +. Peroneus +. Zwiebackbreie und Kompotte	Spez. Gew. 1023, sauer
27	G. T., 5 Monate. Manifeste Spasmophilie. Geistig und körperlich zurückgebliebenes Kind. Große Fontanelle 2:2. Rosenkranz. Radiusepiphysen beiderseits aufgetrieben. KÖZ. = 3. Ca = 5,9. Das Kind war am Tage vorher mit Reisschleim ernährt worden. Bei Urinentnahme dauerten die Krämpfe noch in leichter Form an	Spez. Gew. 1012
28	K. N., 23 Jahre. Normaler Erwachsener. Vor 3 Wochen war eine Herdnephritis festgestellt worden	Spez. Gew. 1011, sauer Alb. +

den werden, vielleicht durch vermehrten Zellzerfall während der Krämpfe, die beim Kaninchen tetanigen wirken. Jedenfalls dürfte es sehr unwahrscheinlich sein, daß die eklamptischen Krämpfe auch durch die hypothetische „Ca-Substanz" zustande kommen. Bei dem Jungen mit dem Verdacht auf Epilepsie (Versuch 7), bei dem der Urin positiv reagierte, handelt es sich bestimmt nicht um eine Spättetanie, da keine mechanische und elektrische Übererregbarkeit bestand. Es soll damit

dann sieht man manchmal Unterschiede bis 50% auftreten. Legt man bekannte Mengen von Jod (1—6 γ) mit Kohlehydraten vor, dann ist es unmöglich, einen befriedigenden Teil in jedem Falle davon zurückzufinden. Eine Methode, deren Genauigkeit nicht den obengenannten Voraussetzungen entspricht, können wir nicht als exakt genug für Bestimmungen des Jods im Blut betrachten.



Der Apparat besteht im wesentlichen aus einem Verbrennungsgefäß mit drei Trichtern und einem eingeschlossenen Thermometer. Eine mit Kalilauge gefüllte Waschflasche ist vorgeschaltet. An das Verbrennungsgefäß ist angeschlossen ein Quarzrohr mit Platinkontakt, ein Schlangenkühler und zwei Intensivgaswaschflaschen mit Glasfilterplatten nach *Schott*-Jena, erstere mit destilliertem Wasser (10 ccm) und letztere mit 10 ccm dest. Wasser und 0,4 ccm ges. Kaliumkarbonatlösung beschickt. Die Apparatur ist über eine Druckflasche an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen.

Nach den mit der *Pfeiffer*schen Methode gemachten Erfahrungen ist es uns in weiteren Untersuchungen gelungen, eine Methode zu schaffen, die es uns ermöglicht, auch die kleinsten vorgelegten Jodmengen quantitativ[1] zu erfassen.

Prinzip der Methode.

In konzentrierte, auf 125—135° erhitzte Schwefelsäure läßt man Perhydrol gleichzeitig mit dem flüssigen bzw. verflüssigten organischen Produkt tropfenweise einfließen, wobei die organischen Verbindungen zerstört und verbrannt werden und das freie und freiwerdende Jod oxydiert wird. Ein kurzes nachfolgendes Erhitzen bis auf 175° und weiteres Zutropfenlassen einiger Tropfen Perhydrol gewährleisten ein vollkommenes Verschwinden aller organischen Verbindungen und des

[1] Über die Fehlerbreite und über Kontrollversuche wird ausführlich in der Biochem. Ztschr. berichtet.

daraus entstandenen Kohlenstoffes. Als Sicherheitsmaßnahme dient ein auf Rotglut erhitztes Quarzrohr mit Platinkontakt.

Nach Austreiben des überschüssigen Sauerstoffes und Abkühlen bis auf 40—30° wird das Jod durch eine bemessene Menge Natriumsulfit (0,2 g) reduziert und nach Erhitzen bis auf 200—210° mittels Durchspülung mit im Kolben selbst produziertem Wasserdampf ausgetrieben und bis in den Kühler transportiert.

Das Jod wird hauptsächlich im Kühler, teilweise auch in der Filterplatte und schließlich beim Durchgang in die erste Flasche in Wasser gelöst und in der ersten Flasche gesammelt, wo es durch das anwesende Schwefeldioxyd zu HJ umgesetzt wird, soweit es als J_2 vorliegt. Als Sicherheitsmaßnahme dient eine zweite, mit verdünnter Kaliumkarbonatlösung gefüllte Flasche. Zur direkten Titration nach *Winkler* wird der Inhalt beider Flaschen vermischt; der Jodwasserstoff wird mittels durchgesaugten Chlorgases in HJO_3 übergeführt. Ein Ansaugen der Flüssigkeit war durch die geringen Schwefelsäuremengen, die während der Joddestillation übergegangen sind, und durch das anwesende Schwefeldioxyd überflüssig geworden. Durch starkes Kochen wird das Chlor ausgetrieben und das Volumen auf 10 ccm eingeengt. Nach Abkühlen und Versetzen mit KJ und Stärke wird gegen eine stark verdünnte Na-Thiosulfatlösung ($^1/_{2000}$ n.) aus einer Mikrobürette mit Einteilung von 0,01 ccm das Jod titriert.

Die ausführliche Beschreibung der Technik der Methode sowie des dazu benutzten Apparates, der hier lediglich zur Illustration abgebildet worden ist, erfolgt in der Biochemischen Zeitschrift. Hier sei nur kurz auf den Vorteil der Methode hingewiesen, der darin besteht, daß bei befriedigender Genauigkeit eine erhebliche Zeitersparnis erzielt wird; und zwar dauert die ganze Bestimmung, da die Methode eine direkte Titration der Endflüssigkeit ermöglicht, nicht länger als 1 Stunde, während die Ausführung der anderen Methoden 4—5 Stunden in Anspruch nimmt.

100 ccm Muttermilch in 5 Proben von je 20 ccm verbrannt, ergaben 5 Werte zwischen 1,4—1,6 γ, also 7,5 γ%.

100 ccm defibriniertes Tierblut in 5 Proben von je 20 ccm verbrannt, ergaben jedesmal einen Wert zwischen 3,4 und 3,6 γ, also 17,5 γ%.

Die Methode ermöglicht es uns, mit relativ geringen Blutmengen von 10—15 ccm mit genügender Genauigkeit jede Jodbestimmung auszuführen.

Zusammenfassung.

Es wird auf eine von uns ausgearbeitete neue Mikrobestimmung des Jods im Blut hingewiesen, deren Vorteile in großer Genauigkeit und erheblicher Zeitersparnis bestehen.

Literaturverzeichnis.

Elmer, Wladislaw, Biochem. Z. **248**, 162 (1932). — *v. Fellenberg, Th.*, Biochem. Z. **139**, 406 (1923); **224**, 170 (1930) — Erg. Physiol. **25**, 176 (1926) — Pregl-Festschr. 1, 242 (1929). — *Glimm* u. *Halasa*, Biochem. Z. **243** (1931). — *Glimm* u. *Isenburch*, Biochem. Z. **207**, 368 (1929). — *Hillgruber*, Klin. Wschr. **1930 II**, 2353—2354. — *Lunde, Closs* u. *Boë*, Pregl-Festschr. **1929**, 272 (Mikrochem.). — *MacClendon*, J. of biol. Chem. **60**, 289 (1924) — J. amer. chem. Soc. **50**, 1093 (1928). — *Mayrhofer, Schneider* u. *Wasitzky*, Biochem. Z. **251**, 70 (1932). — *Möbius*, Biochem. Z. **253**, 275 (1932) — Klin. Wschr. **11**, Nr 47 (1932) — Dtsch. med. Wschr. **1932**, Nr 11, 433 — Med. Klin. **1932**, Nr 20, 706. — *Pfeiffer*, Biochem. Z. **195**; **201** (1928); **210**; **215** (1929); **228** (1930); **231**; **241** (1931) — Chem. Ztg **58** (1930). — *Reith, J. I.*, Biochem. Z. **216**, 249 (1929); **224**, 232 (1930) — Rev. trav. chim. **48**, 386 (1929). — *Roman*, Biochem. Z. **207**, 416 (1929). — *Schneider* u. *Widmann*, Dtsch. Z. Chir. **231** (1931). — *Schwaibold*, Z. anal. Chem. **78**, 161 (1929) — Biochem. Z. **218**, 319 (1930). — *Schwaibold* u. *Harder*, Biochem. Z. **240** (1931). — *Veil* u. *Sturm*, Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 166 (1925). — *Widmann*, Klin. Wschr. **11**, Nr 42, 1761 (1932). — *Winkler*, Z. angew. Chem. **28**, 477, 494 (1915); **29**, 207, 342 (1916); **31**, 107 (1918).

Düsseldorf, Akademische Kinderklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie, Düsseldo
Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Untersuchungen über den Stoffwechsel der Diphtheriebacille in synthetischen Nährböden.

I. Mitteilung.

Von

Adolf und Greta Hottinger.

Mit 4 Textabbildungen.

Die Lebensvorgänge der Bakterien gehören zu den interessantest und für die Biologie aufschlußreichsten naturwissenschaftlichen Pr blemen. Von jeher wandte sich die Forschung gern solchen Fragen z nicht nur wegen der großen praktischen Bedeutung, welche den Mikr organismen im Haushalt der Natur zukommt, sondern vor allem, we das Studium der Lebensvorgänge an relativ einfach gebauten, ei zelligen Organismen aussichtsreich erschien.

Die Fortschritte, welche die Biochemie, die Zellphysiologie und d Fermentforschung in den letzten 30 Jahren gemacht haben, ermöglichte es, erfolgreich die Biochemie der Bakterien zu bearbeiten und den Stof wechsel der Bacillen zu untersuchen.

Da aber unsere Kenntnisse der Chemie der Eiweißkörper, der kom plexen Kohlehydrate und Lipoide bisher immer noch äußerst lücken haft sind, fehlen vielfach bis heute wichtige Voraussetzungen für ein eingehende Erforschung der Bakterienphysiologie. So kommt es, da wir zwar über eine Fülle von Einzelbeobachtungen aus diesem Gebie verfügen, eine systematische und umfassende Bearbeitung des Stof wechsels der Bakterien jedoch noch aussteht.

Daß meist nur Einzelergebnisse vorliegen, welche sich schwe in größere Zusammenhänge einordnen lassen, hat noch einen andere Grund. Die Bearbeitung des Gebietes wurde von verschiedenen Seite her mit ganz verschiedenen Fragestellungen in Angriff genommen Hervorheben möchten wir hier insbesondere 3 Gesichtspunkte, welch für die Untersuchung der Biochemie der Bakterien maßgebend sind

1. die Frage nach der Chemie des Bacillenleibes,

2. die Frage nach dem Stoffwechsel der Bacillen, speziell ihrem Ver wendungsstoffwechsel,

3. die Frage nach der Toxinbildung pathogener Mikroorganisme und der Reindarstellung der Bakteriengifte.

Ordnen wir die Arbeiten, welche sich mit dem Diphtheriebacillus befassen, nach diesen Gesichtspunkten, so ergibt sich in großen Zügen etwa folgendes Bild vom jetzigen Stande unserer Kenntnisse:

Chemie des Diphtheriebacillus.

Die Trockensubstanz der Diphtheriebacillen enthält[1]:

Asche	4,57%
Stickstoff	9,75—11,2%
Kohlenstoff	48,90%
Kohlehydrat	28,00%
Protein	69,70—80,00%
Durch Äther extrahierbare Substanzen	1,60%
Phosphor	0,65— 0,95%

Der H_2O-Gehalt beträgt 84,5%. Fett wird durch Färbung der Diphtheriebacillen mikroskopisch nachgewiesen. Die Proteinfraktion liefert bei der Hydrolyse Arginin, Histidin, Lysin, Cystin, Tyrosin, Leucin, Isoleucin, Prolin und Valin.

Stoffwechsel der Diphtheriebacillen.

Die meisten Arbeiten aus diesem Gebiete beschäftigen sich mit Untersuchungen darüber, aus welchen Bausteinen der Mikroorganismus seine Leibessubstanz aufzubauen vermag. Deshalb sind wir über den Verwendungsstoffwechsel der Bacillen am besten orientiert. Daß Diphtheriebacillen außerordentlich große synthetische Leistungen zu vollbringen imstande sind, ist schon länger bekannt. Bereits 1893 gelang es *Uschinsky*, Diphtheriebacillen in einer synthetischen, eiweißfreien Nährlösung zu züchten. Seither sind durch eine Reihe von Autoren verschiedene, aus einfachen, chemisch genau bekannten Substanzen zusammengesetzte, eiweiß- und peptonfreie Nährmedien angegeben worden, worin Diphtheriebacillen nicht nur zu wachsen, sondern sogar Toxin zu bilden vermögen. Insbesondere hat *Braun* eingehend die qualitativen und quantitativen Bedingungen des Diphtheriebacillenwachstums in synthetischen Nährböden untersucht, so daß wir ziemlich genau über den Minimalbedarf dieser Organismen orientiert sind.

Interessante Aufschlüsse über den Stoffwechsel der Diphtheriebacillen erhielt man auch, als die Bedingungen, unter denen die Bakterien Toxin bilden, genauer untersucht und das Toxin selbst Reinigungsprozessen und chemischen Prüfungen unterzogen wurde. Wir kennen eine Reihe von Stoffen, welche das Wachstum oder die Toxinbildung in Bouillon zu hemmen oder zu fördern imstande sind (Pepton, Mangansalze u. a. m.). Indessen weiß man bis heute überhaupt noch nicht, unter welchen Stoffwechselbedingungen das Diphtherietoxin von den

[1] Daß diese aus verschiedenen Literaturangaben zusammengestellten Werte nur annäherungsweise gelten können, ergibt schon die einfache Addition der Proteine, Kohlehydrate und Aschebestandteile.

Löfflerbacillen als Zwischen- oder Endprodukt gebildet wird. Wenn d
Beziehung der Toxinbildung zum Wachstum auch durchaus keine d
rekte, einfache ist, so besteht hier doch naturgemäß eine so enge Ve
knüpfung, daß die Giftproduktion weitgehend vom Gesamtstoffwechs
abhängig sein muß (vgl. *Walbum:* Das Diphtherietoxin).

Auf eine Anreicherung und Reindarstellung des Toxins ist sehr vi
Arbeit verwendet worden (*Schmidt* und *Hansen*, *Madsen*). Besonde
aussichtsreich wurden diese Untersuchungen, seitdem man gelernt ha
aus eiweißfreien, in ihrer chemischen Zusammensetzung genau bekannte
Nährmedien größere Toxinmengen zu gewinnen.

Maver glaubt, etwa folgendes über das Diphtherietoxin aussagen z
können:

Die Toxinfraktion ist identisch oder eng verknüpft mit einem E
weißkörper, denn das gereinigte Diphtherietoxin verhält sich in seine
chemischen Reaktionen, bei der Absorption, der Dialyse und gegenübe
Fermenten wie ein Eiweißkörper.

Handelt es sich beim Toxin um einen Eiweißkörper, so wären Kennt
nisse über den N-Stoffwechsel der Diphtheriebacillen Grundlage un
Voraussetzung für alle nicht rein empirisch vorgehenden Untersuchunge
Doch ist unser Wissen auf diesem Gebiete noch spärlich; ja nicht einma
über den N-Stoffwechsel der Bakterien im allgemeinen haben wir ei
klares Bild.

Die grundlegenden Arbeiten über den N-Stoffwechsel von Bakterie
stammen aus dem Ende des vorigen Jahrhunderts. Im Zusammenhan
mit seinen Studien über den Energiewechsel der Bakterien hat *Rubne*
sich auch mit dem N-Umsatz der Mikroorganismen beschäftigt un
gefunden, daß in höheren Verdünnungen von Bouillon, d. h. be
geringem N-Angebot, der N-Gehalt der Ernten an Bacillenleiber
nicht proportional abnimmt, sondern viel stärker. Man kann als
den auf den eigentlichen Stoffwechsel treffenden Umsatz durch Ver
dünnen der Nährlösungen künstlich gegenüber dem retinierten N
erhöhen (*Rubner*).

Auch aus den Arbeiten von *Arnaud* und *Charrin* geht hervor, wi
gering die von den Bakterien gespeicherte N-Menge ist im Vergleich mi
der im Stoffwechsel umgesetzten: Der Bacillus pyocyaneus, welche
diese Autoren in 5proz. Asparaginsäure züchteten, verwandte nur 4,6%
des angebotenen N zum Aufbau seiner Leibessubstanz und wandelt
91,1% in NH_3 um.

Es gibt eine ausgedehnte Literatur über die Eiweißzersetzung durch
Bacillen, insbesondere durch Fäulnisbakterien, Schimmelpilze und patho
gene Mikroorganismen, auf die an dieser Stelle nicht eingegangen werde
soll. Prinzipiell kennen wir nach *Kestner* folgende 3 Möglichkeiten de
Eiweiß- oder Aminosäurenabbaues:

Nachdem die Bakterien das Eiweiß in gleicher Weise wie Trypsin oder siedende Säuren aufgespalten und durch die Zwischenstufen der Albumosen und Peptone zu Aminosäuren abgebaut haben, werden diese in verschiedener Weise weiter verwandelt:

1. kann das NH_3 eliminiert und aus der Aminosäure die entsprechende einfache Säure gebildet werden;

2. kann Kohlendioxyd abgespalten werden, so daß Basen entstehen;

3. können Ammoniak und Kohlensäure eliminiert werden und Alkohol, Säuren und Oxysäuren entstehen (vgl. *Kestner:* Chemie der Eiweißkörper).

Es erhebt sich nun die Frage: Lassen sich diese allgemeinen Ergebnisse ohne weiteres auf den Eiweißstoffwechsel der Diphtheriebacillen übertragen?

Aus der Literatur erfahren wir hierüber folgendes: *Dernby* und *Siwe* beobachteten eine proteolytische Spaltung des Eiweißes einer Bouillon, in welcher Diphtheriebacillen wuchsen, und fanden die Vermehrung des Amino-N der Zunahme des p_H parallellaufend. *Walbum* verfolgte die NH_3-Bildung in Bouillonkulturen quantitativ.

Die Studien von *Braun* und seinen Schülern über den Verwendungsstoffwechsel der Diphtheriebacillen haben uns Aufschluß gegeben über die N-Quellen, welche die Eiweißsynthese ermöglichen: Aus einfachen Aminosäuren oder Ammoniumsalzen einer Fettsäure kann der Bacillus seine Leibessubstanz aufbauen. Steht nur eine einzige Aminosäure zur Verfügung, so scheint daneben noch die Gegenwart von Cystin zur Erzielung eines nennenswerten Wachstums erforderlich zu sein. Ist Cystin anwesend, so kann die 2. Aminosäure durch Harnstoff ersetzt werden.

Die Betrachtung des Eiweißstoffwechsels als N-Stoffwechsel ist wohl zu einseitig, und im Verlaufe unserer Untersuchungen hat sich unser Interesse auch dem C-Stoffwechsel der Diphtheriebacillen zugewandt. Selbst über die allereinfachsten Fragen gab uns hier die Literatur wenig Aufschlüsse. Messungen des Atmungskoeffizienten lagen in der uns zugänglichen Literatur nicht vor. Nur die grundlegenden Versuche von *Hesse*, einem Schüler *Robert Kochs*, wiesen darauf hin, daß bei *derselben* Bakterienart O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe unter konstanten Versuchsbedingungen konstant zu sein pflegen, bei *verschiedenen Arten* jedoch nicht. Ferner beweisen seine mittels der *Hempel*-Bürette ausgeführten Gasanalysen, daß häufig, insbesondere in der Zeit lebhaften Wachstums, die O_2-Aufnahme die CO_2-Abgabe bedeutend übersteigt, d. h. O_2 zu plastischen Zwecken verbraucht wird.

Die Bacillen von *Arnaud* und *Charrin* verwandten 13,8% des ihnen gebotenen Kohlenstoffes zum Bakterienaufbau und verbrannten 75,5% zu CO_2. Nach *Gotschlich* beträgt die plastische Quote etwa $^1/_3$ des Energieumsatzes. Wie liegen diese Verhältnisse nun beim Diphtheriebacillus?

Ob Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden überhaupt C in Form von CO_2 ausscheiden, auf diese für den Eiweißstoffwechsel der Löfflerbacillen grundlegende Frage konnten wir nirgends eine Antwort finden, wenn auch das große O_2-Bedürfnis überall hervorgehoben wird. Es schien uns unbedingt notwendig, hier die fehlenden experimentellen Unterlagen zu schaffen, denn je komplexer das Problem, je unübersichtlicher der Stoffwechselmechanismus, desto wichtiger ist das Studium der Stoffwechselendprodukte.

Wir haben es uns deshalb zur Aufgabe gemacht, den Eiweißstoffwechsel der Diphtheriebacillen unter möglichst übersichtlichen Versuchsbedingungen in synthetischen Nährböden quantitativ zu verfolgen und die mit diesem Fragenkomplex zusammenhängenden Teilprobleme zu bearbeiten.

Es handelt sich um folgende Fragen:

1. Bleibt der N-Gehalt eines synthetischen Nährbodens, welcher mit Diphtheriebacillen bewachsen ist, konstant? Wird N aus der Luft aufgenommen oder abgegeben, z. B. in Form von NH_3?

2. Sind in eiweißfreien stickstoffarmen Nährmedien gewachsene Diphtheriebacillen eiweiß- resp. N-ärmer als die in Bouillon gezüchteten, oder ist der N-Gehalt derselbe?

3. Können wir uns an Hand einfacher Eiweißreaktionen eine Vorstellung von der Natur des synthetisierten Eiweißes oder den chemischen Vorgängen bei der Zersetzung des Bakterieneiweißes machen?

4. Werden die angebotenen Aminosäuren durch Auf- oder Abbau aus dem Nährboden entfernt?

5. In welcher Form findet man den beim Abbau der Aminosäuren frei werdenden N wieder? Als Stoffwechselendprodukt, d. h. als NH_3, oder als Assimilationsprodukt, d. h. als Reststickstoff?

6. Wodurch ist das steigende p_H unserer gut wachsenden Kulturen bedingt?

7. Was geschieht mit den durch NH_3-Abspaltung aus den Aminosäuren entstandenen Fettsäuren?

8. Spielt Kohlensäure als Stoffwechselendprodukt der Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden eine Rolle?

9. Ergeben sich irgendwelche Anhaltspunkte dafür, daß die Prozesse der Desamidierung der Aminosäuren und der Atmung verknüpft sind?

Methodik.

Bakteriologische Methoden:

Verwendet wurden Diphtheriebacillenstämme von Patienten mit toxischer Diphtherie und solche von Patienten mit gewöhnlicher Nasen- oder Rachendiphtherie, sowie ein avirulenter Stamm von einem Bacillenträger. Da sich ein charakteristischer Unterschied im Verhalten der

toxischen und der banalen Stämme nicht nachweisen ließ (*Hottinger* und *Lindemann*), wurden zu den späteren Versuchen lediglich möglichst anspruchslose Stämme ausgewählt, die nach Kontrolle auf Löfflerplatten über eine Schrägagarpassage geführt worden waren.

Zuerst versuchten wir in großen Erlenmeyerkolben unsere Bacillen in der für die ganze Versuchsreihe notwendigen Flüssigkeitsmenge zu züchten. Doch stellte sich heraus, daß es selbst bei größter Vorsicht unmöglich war, die Kulturen bei 6—10maliger Entnahme von Material frei von Verunreinigungen zu halten. So mußten wir uns zu dem mühsamen Verfahren entschließen, für jeden Tag, an dem eine Untersuchung geplant war, ein gesondertes Braunsches Züchtungsgefäß anzusetzen.

Dies Vorgehen schließt eine Fehlerquelle in sich: Trotz gleichmäßig durchgeführter Beimpfung kann das Wachstum in den einzelnen Kölbchen verschieden stark sein. Der Fehler läßt sich nur durch Reihenuntersuchungen ausgleichen. Andererseits wird durch diese Methode eine wichtige Fehlerquelle ausgeschaltet: die Verdunstung. Wir setzten für jeden Bestimmungstag ein unbeimpftes, mitbebrütetes Kontrollgefäß an, in dem dieselben Analysen wie in der Kulturflüssigkeit ausgeführt wurden, und bezogen hierauf, nicht auf die Ausgangslösung, die Zu- oder Abnahme der untersuchten Substanzen.

Das Züchten wurde in allen Einzelheiten nach den Vorschriften von *Braun* ausgeführt (vgl. *Nitsch*). Zu dem Nährboden von *Braun* (Boden I) wurden folgende Zusätze gemacht:

1,0% Pepton „Roche“ (Boden II),
1,0% hydrolysiertes Pepton „Roche“ (Boden III),
0,5% Asparaginsäure + 0,003% Cystin (Boden IV),
1,0% Glykose (Boden V).

In allen Nährböden konnte befriedigendes Wachstum erzielt werden. Am schnellsten wuchsen die Bacillen in Boden II und III, die Pepton bzw. hydrolysiertes Pepton enthielten; doch waren auch in den anderen Nährlösungen nach Verlauf einiger Tage dichte Trübungen, in einigen Fällen sogar eine Oberflächenhaut zu beobachten.

Die *Toxinprüfungen* wurden nach *Römer* durch intracutane Injektionen abgestufter Mengen von Kulturflüssigkeit beim Meerschweinchen durchgeführt.

Chemische Methodik.

Die wesentliche Voraussetzung für das Gelingen der Versuche ist die Verwendung genügend großer Flüssigkeitsmengen für jede Bestimmung. Viele unserer Versuche verliefen ergebnislos, weil die durch die Bacillen verursachten quantitativen Verschiebungen zu gering waren, um mit den relativ groben chemischen Methoden festgestellt zu werden. Leider ist die ideale Versuchsanordnung praktisch undurchführbar. Könnte man für jeden Versuch einige Liter der betreffenden Kultur bereit halten und in der im Vakuum auf den 10. Teil eingeengten Flüssigkeit die Ana-

lysen vornehmen, so kämen alle Verschiebungen viel deutlicher zum Ausdruck. Wir mußten uns darauf beschränken, in einer möglichst großen Anzahl von Kubikzentimetern (10—25, je nach der Fehlergrenze der Methode) jede Bestimmung doppelt bis dreifach durchzuführen.

Die *N-Bestimmungen* wurden nach der Kjehldahlschen Mikromethode mit Wasserdampfdestillation ausgeführt. Ebenso wurde der Rest-N nach Fällung der hochmelokularen, N-haltigen Körper mit Trichloressigsäure bestimmt. Dieselbe Methode diente auch zur Bestimmung des Stickstoffes in den bakterienfreien Nährböden, nachdem die Bacillen durch Auszentrifugieren während mindestens 30 Minuten bei 2000 bis 3000 Touren entfernt worden waren.

Zur *Ammoniakbestimmung* erwies sich keine der üblichen Bestimmungsmethoden als für unseren Fall geeignet. Wir haben uns deshalb folgende Methode ausgearbeitet:

Zu 25 ccm Nährboden in einem Fraktionierkolben werden bei einer Temperatur von 35° 10 ccm gesättigte Bariumhydroxydlösung zugetropft. Dann wird ein Vakuum hergestellt und langsam ein durch Schwefelsäure gereinigter Luftstrom während 20 Minuten durch den Fraktionierkolben in eine mit $^{n}/_{10}$-H_2SO_4 beschickte Waschflasche geschickt. Das Vakuum wird so reguliert, daß die zu analysierende Flüssigkeit gerade am Kochen bleibt. Wenn die Temperatur des Wasserbades und die Destillationsdauer genau innegehalten werden, werden Ammoniakmengen bis zu 10 mg zuverlässig ausgetrieben und vollständig aufgefangen.

Zur *Aminosäurenbestimmung* haben wir alle uns zur Verfügung stehenden Methoden durchprobiert. Am geeignetsten erschien uns die Methode von *Willstätter*, die Titration mit Thymolphthalein in absolutem Alkohol, denn sie hat viele Vorteile: Einfaches, rasches Bestimmungsverfahren, eine ausgearbeitete Mikromethode, die Möglichkeit, Aminosäuren und Polypeptide nebeneinander zu bestimmen. Wir konnten jedoch keine befriedigenden Resultate erzwingen: unsere Kulturen gaben schwankende Werte, die wir darauf zurückführen, daß ein Teil der in unseren Gemischen vorhandenen Aminosäuren in Alkohol unlöslich war. Auch die Methode von *Zirm* und *Benedikt* zur Bestimmung von Aminosäuren im Blute scheiterte an der Unlöslichkeit der Asparaginsäure in Aceton. So griffen wir schließlich auf die alte *Sörensen*sche Methode zurück. Wenn auch deren absolute Werte mit Recht als ungenau angesehen werden müssen, so erweist sie sich als Methode zur Bestimmung von Differenzen unter denselben Versuchsbedingungen doch als durchaus brauchbar. Voraussetzung ist, daß zur Bestimmung relativ große Mengen verwendet werden und das Ammoniak vorher sorgfältig entfernt wird.

Für die *Cystinbestimmung* bedienten wir uns der colorimetrischen Methode von *Folin* und *Looney*, da gravimetrische Methoden sich als zu unempfindlich erwiesen. Es gelang uns durch eine Modifikation, die Empfindlichkeit dieser Methode auf das 10fache zu steigern. In unserem Fall waren aber die zu analysierenden Mengen, welche Bruchteile von 0,003% Cystin betragen, so außerordentlich gering, daß eine quantitative Bestimmung sich trotzdem als unmöglich erwies. Jedoch konnte eine Schätzung, ob der Gehalt an Cystin gleich geblieben oder um die Hälfte oder ein Viertel abgenommen hatte, vorgenommen werden, was für unsere Fragestellung schon von großer Wichtigkeit war.

Die *organischen Säuren* wurden nach der Methode von *van Slyke* mit den inzwischen von verschiedenen Autoren vorgeschlagenen Verbesserungen und Korrekturen ausgeführt, das p_H nach *Michaelis* bestimmt.

Die *Kohlensäurebestimmung* wurde gravimetrisch ausgeführt. Zuerst versuchten wir, durch die Kulturgefäße während der ganzen Wachstumsperiode im Brutschrank einen gereinigten Sauerstoffstrom zu schicken, welcher uns die während des Bacillenwachstums gebildete Kohlensäure in einen Kaliapparat übertreiben sollte. Sowohl die komplizierte Apparatur als auch die über mehrere Tage ausgedehnte Versuchsdauer bedingten so viele Fehlerquellen, daß wir auf diese Versuchsanordnung verzichten mußten.

Wir ließen die Diphtheriebacillen beim optimalen p_H wie sonst wachsen und bestimmten nach einer Anzahl von Stunden bzw. Tagen die in der Kulturflüssigkeit befindliche Kohlensäure. Zu diesem Zweck wurden die Kolben mit Chlorcalciumröhren und den gewogenen Kaliapparaten verbunden, mit konzentrierter Salzsäure bis zum Lackmusumschlag angesäuert, während 30 Minuten ein gereinigter Sauerstoffstrom durch die Kulturflüssigkeit, das Trocknungssystem und den Adsorptionsapparat geleitet und die gebildete Kohlensäure gewogen. Neben jeder Kohlensäurebestimmung wurde eine Kontrollbestimmung in einem mitbebrüteten, unbeimpften Nährboden durchgeführt.

Versuchsergebnisse.

I. Gesamtstickstoff.

Das Verhalten des Gesamtstickstoffes wurde in Braunschen Nährböden, ferner in solchen mit Zusatz von Pepton, von hydrolysiertem Pepton und schließlich von Asparaginsäure + Cystin geprüft. Wir untersuchten den N-Gehalt unserer Kulturen nach 4, 6, 8, 10 und 12 Tagen. Die Erlenmeyer wurden während dieser Zeit in einem elektrisch geheizten Brutzimmer des Hygienischen Institutes, in dem große Mengen von Bakterien aller Art bebrütet werden, aufgestellt. Diese Versuche ergaben eine gewaltige Zunahme des Gesamt-N. Glücklicherweise hatten

wir reichlich unbeimpfte Kontrollen mit angesetzt und analysiert. Zu unserer Überraschung zeigten diese ganz dieselbe N-Zunahme.

Es war also nicht durch die Tätigkeit unserer Diphtheriebacillen aus der Brutschrankluft Stickstoff assimiliert worden, wie dies von *Braun* und *Goldschmidt* für Typhus-, Paratyphus-B-, Shiga-Kruse- und Colibacillen beobachtet worden ist. *Braun* macht wahrscheinlich, daß es sich in seinen Untersuchungen um Ammoniak aus der Brutschrankluft handelt, denn auf N-freien Nährböden wachsen in Gegenwart von Brutschrankluft, nicht aber von Zimmerluft, nur diejenigen Bakterien, welche Ammoniak in synthetischen Nährböden als einzige N-Quelle verwerten können.

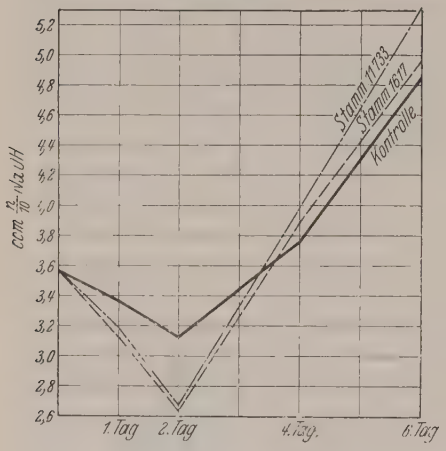


Abb. 1. Zunahme des N-Gehaltes der Nährböden in verunreinigter Brutschrankluft.

In unserem Fall könnten auch nitrose Gase, die bei elektrischer Heizung im Brutraum entstehen können und leicht von alkalischen Flüssigkeiten aufgenommen werden, die N-Zunahme verursacht haben. Jedenfalls beweist unsere Beobachtung über den Anstieg des Stickstoffs in den Kontrollösungen, daß die N-Zunahme in unseren Kulturen nicht durch aktive Aufnahme N-haltiger Gase durch die Diphtheriebacillen erfolgt ist. Die Beobachtung verdient deshalb eine Erwähnung, weil sie etwas aussagt über die Art und Weise, wie gasförmige Luftverunreinigungen durch Bakterien verwertet werden. Die Gase brauchen nicht als solche von den Bacillen assimiliert, sozusagen eingeatmet zu werden, sondern sie können durch chemische Reaktionen oder physikalische Lösungs- sowie Absorptionserscheinungen von den Nährlösungen aufgenommen werden und dann, in der Kulturflüssigkeit gelöst, als Nahrungsquelle für die Bakterien in Frage kommen.

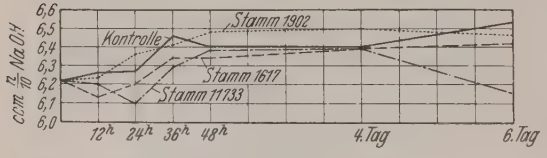


Abb. 2. Konstanter N-Gehalt der Nährböden in reiner Brutschrankluft.

Nach dieser Erfahrung verwendeten wir für alle übrigen Versuche einen Brutschrank, in welchen nichts anderes als unsere Erlenmeyer mit Diphtheriebacillen gestellt wurden und beobachteten nie mehr einen Anstieg des Gesamtstickstoffes.

Den verschiedenen Verlauf der beiden Stickstoffkurven in verunreinigter und reiner Brutschrankluft veranschaulichen die Abbildungen 1 und 2.

Die vollkommene Konstanz der Stickstoffwerte, bezogen auf den entsprechenden Kontrollboden, möge folgendes Beispiel illustrieren:

3 verschiedene Diphtheriestämme werden in einem Braunboden, welcher 1% Pepton enthält, gezüchtet und zeigen schon nach 12 Stunden eine beginnende Trübung. Später sind sie dicht bewachsen. Daneben wird ein unbeimpft bebrüteter Erlenmeyer analysiert. Der Versuch ergibt folgendes Resultat:

Tabelle 1. *Konstanz des Gesamtstickstoffs während mehrtägiger Bebrütung.*

Bebrütungszeit	Kontrolle	mg Gesamt-N in 10 ccm Nährboden		
		Stamm Nr. 1902	Stamm Nr. 1617	Stamm Nr 11733
0 Stunden	17,38	17,38	17,38	17,38
12 „	17,52	17,50	17,16	17,36
24 „	17,36	17,80	17,52	17,08
36 „	18,13	17,97	17,75	17,64
48 „	18,00	18,08	17,80	17,89
4 Tage	18,00	18,08	17,94	17,94
6 „	18,25	18,03	17,94	17,22

II. Reststickstoff.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß während des Wachstums der Bacillen weder Stickstoff aufgenommen noch abgegeben worden war, wollten wir untersuchen, welcher Anteil des in den Nährlösungen vorhandenen Stickstoffes in das Innere der Bacillenleiber wandert und zum Aufbau der Leibessubstanz verwendet wird. Wir haben außerordentlich viele Rest-N-Bestimmungen gemacht und *auch in den dichtest bewachsenen Kulturen keine Abnahme des Rest-N* gefunden. Als Beispiel diene wieder ein peptonhaltiger Nährboden, in dem dicke Klumpen von Diphtheriebacillen vorhanden waren.

Tabelle 2. *Konstanz des Reststickstoffs während mehrtägiger Bebrütung.*

Bebrütungszeit	Kontrolle	mg Rest-N in 10 ccm Nährboden		
		Stamm Nr. 1902	Stamm Nr. 1617	Stamm Nr. 11733
0 Stunden	16,08	16,60	16,60	16,60
12 „	16,63	17,16	17,08	17,22
24 „	17,08	17,52	17,02	17,08
36 „	17,66	17,33	17,52	17,27
48 „	16,85	17,13	17,27	16,60
4 Tage	17,30	16,80	17,30	16,15
6 „	17,94	17,38	17,24	16,60

III. Stickstoff in den auszentrifugierten Nährböden.

Statt durch Rest-N-Bestimmungen, versuchten wir nun durch Auszentrifugieren der Bacillen den assimilierten vom nichtassimilierten N zu trennen. In N-armen Nährböden gelang es uns hier und da, eine leichte Abnahme in der auszentrifugierten Lösung gegenüber der die Kultur enthaltenden Nährlösung zu finden. Doch in der überwiegenden Zahl von Untersuchungen, besonders in N-reichen Nährböden, fand sich eine völlige Übereinstimmung von zentrifugierter und nichtzentrifugierter Kultur. Die folgende Tabelle soll dies illustrieren:

Tabelle 3. *Konstanz des Gesamt-N im von Bakterien befreiten Nährboden.* (Berechnet auf Milligramm N pro 10 ccm.)

		Gesamt-N	N im Zentrifugat		Gesamt-N	N im Zentrifugat		Gesamt-N	N im Zentrifugat
Bebrütete unbeimpfte Kontrolle	Braun-Boden ohne Zusätze	4,5	4,6	Braun-Boden + Aminosäurenzusatz	9,87	9,6	Braun-Boden + Glykosezusatz	4,6	4,8
6 Tage bewachsener Boden		4,62	4,55 4,34		9,52 9,8	10,22 9,94		4,64 4,9	4,9 4,8
17 Tage bewachsener Boden		4,13 4,31	4,41 4,55		9,52 9,66	9,52 9,52		—	—

Diese Resultate legten uns den Gedanken nahe, daß in synthetischen Nährböden gezüchtete Diphtheriebacillen vielleicht besonders stickstoffarm seien.

Die Literatur bot uns reichlich Anhaltspunkte für eine derartige Annahme. Wir zitieren hier aus *Gotschlich*, Allgemeine Morphologie und Biologie der path. Mikroorganismen [Handb. d. path. Mikroorganismen 1, 12 (1929)]: „Die Bakterien besitzen also in sehr hohem Grade die Fähigkeit, ihre quantitative chemische Zusammensetzung derjenigen des Nährsubstrates anzupassen." Nach *Cramer* soll sogar nicht nur der Nährboden, sondern auch Alter und Wachstumstemperatur der Kultur von Einfluß auf die quantitative Zusammensetzung des Bakterienleibes sein. Nach Ansicht vieler Forscher könnte also sehr wohl das N-arme Milieu besonders N-arme Diphtheriebacillen bedingen.

Um diese Frage zu klären, wurde folgender Versuch unternommen.

IV. Stickstoffgehalt der Diphtheriebacillen.

400 ccm einer auf Braunnährboden gut gewachsenen Kultur wurden auszentrifugiert. Der Bakterienniederschlag wurde 2mal mit physiologischer Kochsalzlösung in der Zentrifuge ausgewaschen, dann mit

Alkohol nachgewaschen und 2mal 24 Stunden im Exsiccator getrocknet. Gewicht: 0,1057 g. Nach der Wägung wurden die Bakterien im Trockenschrank langsam bis auf 70° erhitzt und nochmals gewogen. Gewicht: 0,0938 g. Die Kjeldahlbestimmung ergab einen Gehalt von 10,15 mg Stickstoff, d. h. unsere Bakterien enthielten 10,82% N. Dieser Wert stimmt mit den Angaben der Literatur sehr gut überein. *Hirsch* fand z. B. bei den Analysen seiner in Bouillon gezüchteten Diphtheriebacillen einen Mittelwert von 10,95%. Wir kommen also zu dem Ergebnis: Der Nährboden scheint ohne Einfluß auf die Zusammensetzung der Diphtheriebacillen zu sein.

Die Behauptung von der Variabilität der quantitativen Zusammensetzung der Bacillenleiber ein und derselben Art erscheint a priori als sehr befremdlich. Denn die ungeheure Spezifität des Eiweißes jeder Tier- und Pflanzenart kann doch nur auf einem stets gleich gebauten Eiweißkörper, der sozusagen ein bestimmtes chemisches Individuum darstellt, beruhen. Selbst durch Schwankungen im Wassergehalt oder zufällige Einschlüsse in die Bacillenleiber bedingte Variationen scheinen bei einzelligen, in so ungeheurer Anzahl zur Analyse kommenden Organismen unwahrscheinlich.

Der oben geschilderte Versuch ist ferner noch in anderer Beziehung lehrreich: Er beweist die relativ geringe Konzentration der Bacillen in der Kultur. Der N-Gehalt der in 400 ccm enthaltenen Bacillen verursachte eine Neutralisation von 7,25 ccm $^{n}/_{10}$-H_2SO_4. Die in den von uns untersuchten 10 ccm Kulturflüssigkeit enthaltenen Bacillen hätten also weniger als 0,2 ccm $^{n}/_{10}$-H_2SO_4 verbraucht, d. h. die Abnahme des N-Gehaltes unserer Lösung war so gering, daß sie mit unserer chemischen Methode gar nicht festgestellt werden *konnte*.

V. Aminosäuren.

Ganz anders als bei den Bestimmungen des Gesamt-N-Gehaltes liegen die Verhältnisse bei den Aminosäuren. Der Umsatz der Aminosäuren, welche ja die einzige N-Quelle des Nährbodens darstellen, ist so lebhaft, daß chemisch durchaus faßbare Differenzen entstehen.

In jedem der von uns geprüften synthetischen Nährböden nimmt, falls er genügend bewachsen ist, der Gehalt an Aminosäuren ganz erheblich ab.

Die Abnahme schreitet ziemlich regelmäßig fort, und zwar so lange, als die Kultur lebt. Je höher der Gehalt an Aminosäuren und je länger die Bebrütungszeit ist, desto größer ist auch die Differenz zwischen Ausgangs- und Endwerten unserer Kulturen. (Vgl. Tab. 4.)

Von verschiedenen Seiten ist die Methode von *Sörensen* scharfer Kritik unterworfen worden. Obwohl in Kontrollbestimmungen stets die berechneten Werte gefunden wurden, wollten wir doch jeden Zweifel

Tabelle 4. *Differenzen zwischen dem Aminosäurengehalt am Ende der jeweiligen Versuchsperiode und demjenigen der unbeimpft mitbebrüteten Kontrollen.* (Berechnet auf Milligramm N in 10 ccm Nährboden.)

	Unter-such.-Serie	Bebrütungsdauer in Tagen							
		1.	3.	5.	7.	10.	12.	17.	20.
Braun-Boden	I	—	—	—	—	0,84	—	—	—
	II	—	1,02	1,06	0,58	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	1,68	—	2,06
	IV	—	—	—	—	1,05	—	—	—
	V	—	—	—	—	1,05	—	1,47	—
	VI	—	—	—	2,07	—	—	—	—
	VII	—	—	—	—	—	1,22	—	—
	VIII	—	0,72	0,75	0,52	—	—	—	—
Braun-Boden + Aminosäurenzusatz	I	—	—	—	4,12	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	2,14	—	3,16	—
	III	—	—	—	—	—	1,26	—	2,87
	IV	—	—	—	—	—	3,13	—	—
Braun-Boden + Peptonzusatz	I	—	—	—	—	2,24	—	—	—
Braun-Boden + Glykosezusatz	I	—	—	—	1,37	—	—	—	—
Braun-Boden + Zusatz von hydrolysiertem Pepton	I	1,0	1,65	2,0	—	—	—	—	—
	II	1,4	2,31	2,8	—	—	—	—	—

ausschließen, daß die starke Abnahme der Aminosäuren durch irgendeine andere, in der Kultur entstandene und die *Sörensen*-Bestimmung störende Substanz vorgetäuscht sein könnte. Wie oben ausgeführt, kam bei den vorliegenden großen Verdünnungen als *direkte* Aminosäurenbestimmung nur die colorimetrische Cystinbestimmungsmethode in Frage. Diese ergab eine Abnahme des Cystingehaltes des Braunbodens auf $^2/_3$ bis die Hälfte des Wertes. Ähnlich lagen die Verhältnisse auch in Braunböden, welche doppelte Mengen von Asparaginsäure und Cystin enthielten. Die hier erzielten Resultate liegen durchaus in der Größenordnung der mit der *Sörensen*-Bestimmung erhaltenen Werte.

VI. Ammoniak.

Was geschieht nun mit diesen relativ großen Mengen von umgesetzten Aminosäuren? Ein Bruchteil davon wird, wie die Analyse der Diphtheriebacillen lehrt, zum Aufbau der Leibessubstanz verwendet. Um zu entscheiden, was aus dem Hauptanteil des aus den Aminosäuren stammenden Stickstoffes wird, mußte vor allem die Ammoniakbildung in den Kulturen quantitativ verfolgt werden.

Das Alkalischwerden der Bouillonkulturen wurde von den meisten Autoren auf das Entstehen von Ammoniak zurückgeführt, ohne daß

quantitative Zahlen über Ammoniakabgabe aus der Kultur oder das Vorhandensein von gebundenem Ammoniak im Nährboden gemacht wurden. Nach dem von uns ausgearbeiteten Verfahren wurde deshalb systematisch die Ammoniakbildung in den verschiedenen Nährböden untersucht.

Es ergab sich, daß *immer* Ammoniak gebildet wird, wenn Diphtheriebacillen in synthetischen, Aminosäuren enthaltenden Nährböden wachsen. Die Ammoniakbildung steigt mit dem N-Gehalt der Lösung. Sie scheint nach einer in jedem Fall verschiedenen Zeitdauer ihr Maximum zu erreichen und konstant zu bleiben bzw. wieder etwas abzunehmen.

In einigen Fällen beobachteten wir, ohne einen uns ersichtlichen Grund, trotz guten Wachstums nur geringe Ammoniakbildung. Das p_H stieg auch hier stark an, so daß in diesen Ausnahmefällen angenommen werden muß, daß vorwiegend andere alkalische Stoffwechselend- oder Zwischenprodukte gebildet worden sind.

Da es zu weit führen würde, jede einzelne Versuchsserie vollkommen in Tabellenform anzuführen, sei hier nur das Wichtigste von unseren Serienversuchen berichtet. Alle Werte sind als mg Ammoniak-N in 10 ccm Nährlösung angegeben.

Unsere 1. Versuchsserie zeigt in einfachen Braunschen Nährböden bei anspruchsvollen, schlecht wachsenden Diphtheriestämmen ganz geringe Ammoniakbildung, während die Kultur trotzdem alkalisch wird.

In einer 2. Versuchsserie erhielten wir mit 2 Stämmen das Maximum der Ammoniakbildung mit 1,46 mg und 0,58 mg Ammoniak am 10. Tag, während ein 3. Stamm so gut wie gar kein Ammoniak bildete.

Die 3. Versuchsserie zeigte wiederum, daß mit nur 2 von 3 nebeneinander gezüchteten Stämmen Ammoniak entstanden war. Das Maximum lag am 10. bzw. 6. Bebrütungstag.

In 4 weiteren Versuchsserien hatte jedesmal eine Ammoniakbildung stattgefunden. Die beobachteten Maximalwerte betrugen

1,78 mg	1,44 mg
0,68 „	1,61 „

und lagen zwischen dem 6. und 13. Tage.

In N-reicheren Nährböden war die Ammoniakbildung meist höher und erreichte früher ihr Maximum.

In einem Braunboden, welcher die doppelte Menge von Aminosäuren enthielt, betrugen z. B. die maximalen Werte in 2 Serien

4,10 mg NH_3,
2,46 „ NH_3.

In 2 weiteren Serien, mit anderen Stämmen durchgeführt, lagen sie jedoch so niedrig wie bei Braunböden: Maxima

1,02 mg NH_3,
0,68 „ NH_3.

Der Zusatz von Glykose zum Braunboden scheint die Ammoniakentwicklung nicht zu fördern. Der von uns hier gefundene Maximalwert betrug

1,63 mg NH_3.

Hingegen liefern die Zusätze von Pepton und hydrolysiertem Pepton hohe Ammoniakwerte der bebrüteten Flüssigkeiten. Allerdings fanden sich auch hier 2 Stämme, welche kaum Ammoniak gebildet haben. Die übrigen 5 Versuchsserien jedoch ergaben hohe Ammoniakwerte. Das Maximum wird schon am 2. Tag erreicht; häufig wird dieser Maximalwert der Lösung bis zum 10. Tag etwa unverändert beibehalten.

Die Maximalwerte betragen z. B. für

hydrolysiertes Pepton in 3 Versuchsserien	für Pepton in 4 Versuchsserien
3,30 mg NH_3	2,76 mg NH_3
3,30 „ „	3,70 „ „
3,75 „ „	4,00 „ „
	3,40 „ „

VII. Wasserstoffionenkonzentration.

Die p_H-Verschiebungen der bebrüteten Kulturen werden am besten im Zusammenhang mit der Ammoniakbildung besprochen. Mit Ausnahme der glykosehaltigen Nährböden zeigen fast alle Kulturen einen mehr oder weniger starken Anstieg des p_H, den wir zunächst auf die Entstehung von Ammoniak zurückführten. Dies wird auch von fast allen Autoren, welche das Alkalischwerden der Bouillon durch Diphtheriekulturen beobachteten, angenommen. Im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen fanden wir zwar in der Mehrzahl unserer Versuchsserien Parallelgehen der NH_3- und p_H-Kurven, jedoch auch eine ganze Anzahl von Versuchsserien, in denen NH_3-Bildung und Alkalierzeugung durchaus nicht gleichsinnig verliefen. Die Ergebnisse einiger derartiger Versuche sollen im folgenden an Hand einer Tabelle und Kurve dargestellt werden.

Die Kurven beweisen, daß die p_H-Steigerung nicht in jedem Falle als einfache Funktion der NH_3-Bildung angesprochen werden darf, sondern

Tabelle 5. *Divergenz zwischen Ammoniakgehalt (berechnet auf Milligramm NH_3 in 10 ccm) und p_H.*

	Braun-Boden + hydrol. Pepton				Braun-Boden + Pepton	
	p_H	NH_3	p_H	NH_3	p_H	NH_3
Kontrolle . . .	7,4	0,40	7,4	0,58	7,4	0,75
2. Tag . . .	7,4	1,39	7,5	2,18	8,4	3,74
4. „ . . .	8,1	3,30	7,6	1,97	8,5	3,06
6. „ . . .	8,2	1,84	7,5	2,98	8,5	2,35
8. „ . . .	8,4	1,63	—	—	—	—
10. „ . . .	8,4	1,29	7,4	4,28	8,5	1,26

die Resultante zahlreicher, vermutlich verwickelter Stoffwechselverschiebungen darstellt. Fällt das p_H trotz reichlicher NH_3-Bildung ab, so ist dies sicherlich durch das Entstehen organischer Säuren als Stoffwechselend- oder Zwischenprodukte bedingt. Wie im folgenden Abschnitt über die organischen Säuren dargelegt wird, konnten wir dies für glykosehaltige Nährböden eindeutig beweisen. Was jedoch geschieht, wenn das p_H ansteigt und der Ammoniaknachweis mißlingt, darüber können wir nichts aussagen, da eine chemische Identifizierung der hier entstehenden alkalischen Stoffwechselendprodukte bisher nicht geglückt ist.

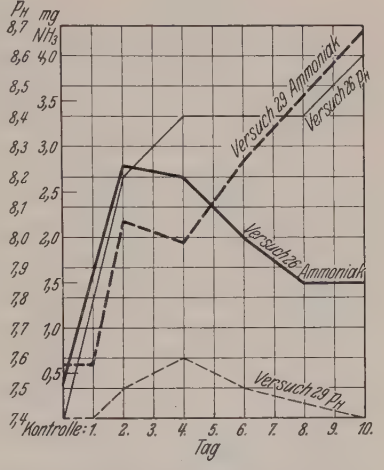


Abb. 3. Kurve für Ammoniak (dick) und p_H (dünn) in einem Braun-Boden mit Peptonzusatz (gestrichelt) und einem Braun-Boden mit hydrolysiertem Peptonzusatz (ausgezogen).

VIII. Organische Säuren.

Nachdem die Bildung von Ammoniak aus Aminosäuren sichergestellt war, befaßten wir uns mit dem Schicksal der desamidierten Aminosäuren und prüften experimentell die 3 Möglichkeiten: 1. Bildung von niedrigen Fettsäuren oder Alkoholen als Stoffwechselendprodukt, 2. Verwertung der Fettsäuren als Baustein zum Aufbau der Leibessubstanz, 3. Oxydativer Abbau der Fettsäuren zu CO_2.

In unseren ersten Versuchsserien hatten wir stets eine Konstanz der organischen Säuren, deren Werte denen der zugesetzten Aminosäuren + Essigsäure entsprachen, aufgefunden. Nachdem wir jedoch bei unseren Stickstoffbestimmungen Erfahrungen über die Größenordnung der zu erwartenden Verschiebungen gesammelt hatten, führten wir unsere Versuche in der 5fachen Flüssigkeitsmenge aus und erhielten deutliche Abnahme der organischen Säuren. In gewöhnlichen Braunböden betrug die Abnahme in 25 ccm Nährflüssigkeit nach 10tägiger Bebrütung mindestens 0,5 ccm 0,2 n-Säure.

Da die Asparaginsäure in niedriger Konzentration vollständig durch die *van Slyke*sche Titration erfaßt wird, ist es nicht ganz leicht, die beobachteten Verschiebungen zu erklären. Immerhin lassen sich bei entsprechender Versuchsanordnung einige Anhaltspunkte über den Abbau der Aminosäuren gewinnen, wie der Vergleich der Aminosäurenfraktion mit der organischen Säurefraktion, welcher in der folgenden Tab. 6 durchgeführt ist, lehrt.

Tabelle 6. *Verhalten der Aminosäuren und organischen Säuren während des Wachstums* (berechnet auf $^{n}/_{10}$ ccm in 10 ccm Nährboden).

	Aminosäuren	Organische Säuren
Braun-Boden.		
I. Serie:		
Unbeimpft mitbebrütete Kontrolle	3,85	7,8
9 Tage bewachsene Kultur	3,1	7,0
17 „ bewachsene Kultur	3,2	5,4
II. Serie:		
Unbeimpft mitbebrütete Kontrolle	3,7	7,14
7 Tage bewachsene Kultur	2,2	6,7
Braun-Boden + Aminosäuren.		
I. Serie:		
Unbeimpft mitbebrütete Kontrolle	7,43	12,6
9 Tage bewachsene Kultur	5,9	12,4
17 Tage bewachsene Kultur	5,2	11,6
II. Serie:		
Unbeimpft mitbebrütete Kontrolle	10,25	16,2
7 Tage bewachsene Kultur	7,25	16,0
Braun-Boden mit Glykosezusatz.		
Unbeimpft mitbebrütete Kontrolle	4,2	7,5
7 Tage bewachsene Kultur	2,85	9,3

In einfachen Braunböden entspricht die Abnahme der organischen Säuren zunächst ungefähr derjenigen der Aminosäuren. Bei länger dauernder Bebrütung nehmen jedoch die organischen Säuren stärker ab als die Aminosäuren. Es wird mithin jetzt auch die Essigsäure abgebaut und durch Oxydation dieser Kohlenstoffkette die organische Säurefraktion verringert.

Enthalten die Nährböden jedoch mehr Aminosäuren, so scheinen zunächst vorwiegend diese Körper angegriffen zu werden. Denn trotz sinkender Aminosäurenwerte halten sich die organischen Säuren auf derselben Höhe. Es sind also aus den Aminosäuren durch Desamidierung zunächst organische Säuren entstanden.

Erst bei längerer Bebrütungsdauer senken sich die organischen Säurewerte: Wir deuten diesen Befund dahin, daß bei reichlichem Angebot an Aminosäuren erst später entweder die aus Aminosäure gebildete Fettsäure angegriffen oder die im Nährboden vorhandene Essigsäure der Oxydation unterworfen wird.

Spielt sich der Abbau der Aminosäuren wirklich in dieser Weise ab, so muß sich unsere Annahme durch folgendes Experiment stützen lassen: Setzen wir unserem Nährboden einen Körper zu, der erfahrungs-

gemäß im Stoffwechsel der Mikroorganismen saure Endprodukte liefert, so muß während des Wachstums der Kultur bei abfallenden Aminosäurewerten eine Zunahme der organischen Säuren beobachtet werden.

Der letzte Versuch der Tab. 6 bestätigt durch die Beobachtung des Anstieges der organischen Säuren in einem glykosehaltigen Nährboden unsere Deutung der vorhergehenden Versuche.

Trotzdem die oben mitgeteilten Experimente uns für die Existenz saurer Stoffwechselendprodukte recht beweisend schienen, suchten wir unsere Ergebnisse noch durch eine direkte Bestimmung der Fettsäuren zu stützen. Denn gegen die *van Slyke*sche Methode läßt sich der Einwand erheben, daß durch sie die Aminosäuren entweder teilweise oder vollständig mitbestimmt und so Verschiebungen vorgetäuscht werden, die auf das Konto der Aminosäuren, nicht der Fettsäuren gehören.

Die Schwerlöslichkeit unserer Aminosäuren in Äther, der die Leichtlöslichkeit der niederen Fettsäuren, welche sich vermutlich aus dem Asparagin bilden, gegenübersteht, machte uns die Trennung beider Fraktionen leicht.

Die von Bakterien befreiten Nährböden wurden mit der berechneten Menge HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Der nach Verjagen des Äthers in H_2O aufgenommene Rückstand wurde mit $^n/_{10}$-NaOH zurücktitriert. Er ließ schon durch seinen Geruch keinen Zweifel darüber, daß flüchtige Fettsäuren in ihm enthalten sein mußten. Die Kontrollösungen waren stets geruchlos. Als Beispiel diene ein Braunboden mit Peptonzusatz

25 ccm der umbeimpft mitbebrüteten Kontrolle verbrauchen 0,55 ccm $^n/_{10}$-NaOH
25 „ der 6 Tage bewachsenen Kultur verbrauchen 1,05 ccm $^n/_{10}$-NaOH

Es sind also durch die Bakterientätigkeit 0,5 ccm $^n/_{10}$ organische Säuren gebildet worden, welche den Löslichkeitsverhältnissen nach als niedrige Fettsäuren angesprochen werden müssen. Die *van Slyke*sche Methode liefert nur in glykosehaltigen Nährböden den zwingenden Beweis, daß Fettsäure entsteht, da nur hier die Bildung der Fettsäuren so lebhaft ist, daß ihr gegenüber die Abnahme der Aminosäuren, welche ein Verschwinden der nach *van Slyke* bestimmten organischen Säuren bedingt, nicht ins Gewicht fällt. In einfachen Braunböden kann sie das Vorhandensein von Fettsäuren ebenfalls wahrscheinlich machen. Im Ätherextrakt jedoch läßt sich die Bildung niedriger Fettsäuren direkt nachweisen, auch in Böden, welche wenig Substanzen enthalten, aus denen flüchtige Fettsäuren entstehen können.

IX. Kohlensäure.

Um das Schicksal der angebotenen Aminosäuren im Stoffwechsel bis zum Ende zu verfolgen, mußten wir auch die Bildung von CO_2 als Stoffwechselendprodukt nachprüfen. Während Gasstoffwechselunter-

suchungen in synthetischen Nährböden einer späteren Arbeit vorbehalten bleiben sollen, mußte im Zusammenhang mit dem Eiweißstoffwechsel festgestellt werden, ob und wieviel Kohlensäure bei variiertem Nahrungsangebot ausgeatmet wird. Die Versuchsergebnisse bringen folgende Tabellen:

Tab. 7—9.

Kohlensäurebildung in den verschiedenen Nährböden. (Gramm CO_2 in 200 ccm.)

Tabelle 7.

Bebrütungsdauer	Braun-Boden	
	Kultur	Kontrolle
3 Tage . . .	—0,007	+0,002
4 „ . . .	—0,015	—0,008
5 „ . . .	—0,01	—0,003
7 „ . . .	+0,115	—0,02

Tabelle 8.

Bebrütungsdauer	Braun-Boden + 1 proz. hydrol. Pepton	
	Kultur	Kontrolle
1 Tag . . .	+0,0343	+0,05
2 Tage . . .	+0,0865	—0,003
3 „ . . .	+0,1370	+0,002
4 „ . . .	+0,212	—0,008

Tabelle 9.

Serie	Bebrütungsdauer	Braun-Boden		Braun-Boden + Aminosäuren	
		Kultur	Kontrolle	Kultur	Kontrolle
I	12 Tage . .	+0,1065	+0,0014	+0,0705	+0,0149
	20 „ . .	+0,0530	+0,003	+0,0672	—0,003
II	12 „ . .	+0,0868	—0,014	+0,032	—0,008

In jeder Versuchsreihe konnte CO_2 nachgewiesen werden, falls der Nährboden alkalisch geblieben war. Die Menge der gebundenen Kohlensäure schwankte jedoch auch in Kulturflüssigkeiten, deren p_H zu Ende der Wachstumsperiode bzw. beim Abbrechen des Versuches gleich hoch war. Der Vergleich der verschiedenen Nährböden ergibt ferner, daß die CO_2-Produktion nach den von uns gemachten Erfahrungen nicht so weitgehend vom Nahrungsangebot beeinflußt wird wie die Bildung der N-haltigen Stoffwechselprodukte. Vielmehr beobachteten wir eine deutliche Abhängigkeit vom Zeitpunkte der Untersuchung. Je nach der Wachstumsintensität erreicht der CO_2-Gehalt schneller oder langsamer sein Maximum und fällt dann wieder ab. Wenn die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure schwankt, obwohl in jeder von uns untersuchten Serie den Bacillen mehr als genug C als Aufbau- und Energiequelle geboten worden war, so ist dies am wahrscheinlichsten auf die verschiedenen Wachstumsintensitäten der Kulturen zurückzuführen. Dies beweisen unsere zu verschiedenen Zeitpunkten entnommenen Proben. Der Nährboden, auf welchem wir das schnellste Wachstum beobachteten, wies schon nach 24 Stunden einen CO_2-Gehalt auf, der etwa demjenigen entsprach, welchen langsamer sich vermehrende Bacillen am 7. Tag produziert hatten.

X. Prüfung des synthetisierten Eiweißes.

Beim heutigen Stand unserer Kenntnisse der Eiweißchemie schien es wenig aussichtsreich, analytische Studien über die chemische Natur des von den Bacillen synthetisierten Eiweißes vorzunehmen. Immerhin haben wir versucht, uns an Hand der üblichen Farb- und Fällungsreaktionen wenigstens eine oberflächliche Orientierung zu verschaffen. Es gelingt auf diesem Wege, einmal die Anwesenheit bestimmter Gruppen und Aminosäuren im Bacilleneiweiß festzustellen, andererseits einen

Tabelle 10. *Qualitative Reaktionen auf das durch die Bacillen synthetisierte Eiweiß.*

Eiweißprobe	Reagens auf im Eiweißmolekül vorhandenes	I	II		III	IV
		Gut bewachsene Kultur	Durch Zentrifugieren von Bacillen befreiter Nährboden		Mit NaCl gewaschene Di.-Bac. in H_2O	Mit HCl hydrol. Di.-Bac.
			sofort	beim Stehen		
Millon	Tyrosin	schwach +	—	±	+	·
Biuret	höher molekulare Polypeptide	—	—	—	+	++
Xantoprotein	Aromatische Atomkomplexe und Tryptophan	—	—	·	schwach +	++
Ninhydrin	Aminosäuren	++	++	·	++	++
Rohrzucker + Salzsäure	Furfurolbildung aus Rohrzucker vermutlich durch Tryptophan	schwach +	—	·	+	+
Bleiacetat	Schwefel	+	+	·	—	+
Pandy	Globuline	+	—	—	+	·
Esbach	Globuline	+	—	schwach +	++	++
Sulfosalicylsäure	Globuline	+	—	schwach +	++	++
Gesättigtes Ammoniumsulfat (gleiche Menge)	Albuminfraktion	+	schwach +	schwach +	++	++
Gesättigtes Ammoniumsulfat (doppelte Menge)	Globulinfraktion	+ (nicht stärker geworden)	schwach +	schwach +	++	++
Reaktion von *Voisinet*	Tryptophan	—	—	—	—	+

Anhaltspunkt über die Verteilung von synthetisiertem Eiweiß in Kulturflüssigkeit und Bacillenleibern zu erhalten.

Wir gingen folgendermaßen vor: Ein gut bewachsener Braunnährboden, welcher, um üppiges Bacillenwachstum zu garantieren, einen Zusatz von Asparaginsäure und Cystin enthalten hatte, wurde auszentrifugiert und der Bacillenniederschlag mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Ein Teil der Bacillen wurde der Hydrolyse durch starke Salzsäure unterworfen. Der bewachsene Boden, die durch Abzentrifugieren von Bacillen befreite Kulturflüssigkeit, die Aufschwemmung der Bacillen in destilliertem Wasser sowie das Bacillenhydrolysat wurden Farb- und Fällungsreaktionen auf Eiweiß unterworfen. Die Ergebnisse sind in Tab. 10 zusammengestellt.

Nicht aufgeführt sind in dieser Tabelle alle diejenigen Prüfungen auf Eiweiß, welche immer negativ verliefen, da diese von geringerem Interesse sind.

Besprechung von Tabelle 10.

1. *In der von Bakterien befreiten Nährlösung* (Spalte 1) sind echte Eiweißkörper kaum nachweisbar. Wie weiter unten gezeigt werden wird, waren in unseren Kulturen geringe Toxinmengen vorhanden. Sind die Toxine einerseits in der Kulturflüssigkeit gelöst, andererseits, wie *Maver* annimmt, Eiweißkörper, so braucht dies doch nicht in Widerspruch zum negativen Ausfall unserer Farbproben zu stehen. Es beweist nur erneut, daß biologische Proben unter Umständen die chemischen Reaktionen an Empfindlichkeit weit übertreffen. Der stark positive Ausfall derjenigen Farbreaktionen, welche durch Aminosäuren bedingt sind, beweist lediglich, daß der Nährboden noch unverbrauchte N- und C-Quellen besitzt.

2. *Eine gut bewachsene Kultur* (Spalte 2) gibt fast sämtliche Eiweißreaktionen.

3. *Suspendiert man die Bacillen in Wasser* (Spalte 3), so scheinen durch osmotische Kräfte einige niedrig molekulare Eiweißkörper in das Wasser überzutreten: Die in der Kultur negative Biuret- und Xanthoproteinprobe wird positiv, die Furfurolfärbung nimmt stark zu.

4. *Hydrolysiert man die auszentrifugierten Bacillen* (Spalte 4), so wird positiver Ausfall mit allen üblichen Nachweismethoden erzielt[1].

Quantitative Bestimmungen der einzelnen Eiweißfraktionen von Diphtheriebacillen, welche in Bouillon gezüchtet waren, hat *Hirsch* vorgenommen. Daß wir es in synthetischen Nährböden mit Eiweiß-

[1] Es muß hierzu bemerkt werden, daß selbstverständlich nicht alle in der Tabelle angeführten Eiweißreaktionen in demselben Bacillenhydrolysat positiv ausfielen. Je nach der Abbaustufe, d. h. je nach der angewandten Konzentration der Salzsäure und je nach der Zeitdauer der Hydrolyse sowie der Reaktionstemperatur, trat das eine oder andere Eiweißbruchstück im Hydrolysat auf.

körpern derselben Zusammensetzung zu tun haben, dafür spricht außer dem Ergebnis des gleichen N-Gehaltes unserer Bacillen auch der Ausfall unserer qualitativen Eiweißreaktionen: *Hirsch* kann das Bacilleneiweiß in alle Fraktionen, die im tierischen Eiweiß im allgemeinen gefunden werden, zerlegen. Unser hydrolysiertes Eiweiß zeigt ebenfalls die für animalisches Eiweiß üblichen Farb- und Fällungsreaktionen.

Belegen die obigen Versuche die *Eiweißsynthese*, so dienten die folgenden dazu, den *Abbau der Peptone* durch die Bacillen zu demonstrieren.

Wir zentrifugierten mehrere sehr stark bewachsene Braunnährböden mit Zusatz von 1% Pepton bzw. 1% hydrolysiertem Pepton aus und prüften die klare Lösung auf noch vorhandene Polypeptide. Die in ungeimpften Kontrollböden positiven Biuret-, Millon- und Xanthoproteinproben blieben auch in den so behandelten Kulturflüssigkeiten positiv. Ebensowenig war eine Differenz in den Fällungsreaktionen mit Alkohol, Salpetersäure, Essigsäure + NaCl, Pikrinsäure, Esbach, Sulfosalicylsäure zu beobachten. Einzig in einem von 8 untersuchten Nährböden konnte die in der Kontrolle positive Pandyreaktion nach 10tägiger Bebrütung zum Verschwinden gebracht werden.

Um dennoch einen Peptonabbau mittels Fällungsreaktionen nachweisen zu können, stuften wir in bewachsenen, durch Auszentrifugieren geklärten, bacillenfreien Nährlösungen mit Peptonzusatz die Menge des zugesetzten Fällungsmittels ab. So konnte eine verminderte Fällbarkeit der Peptide mit Ammoniumsulfat in bewachsenen Kulturen nachgewiesen werden.

Folgende Tabelle möge dies veranschaulichen:

Tabelle 11. *Verschwinden der mit Ammoniumsulfat fällbaren Peptide aus der Nährlösung während der Wachstumsvorgänge der Di.-Bacillen.*

		Fällung durch Zusatz von gesättigtem $(NH_4)_2SO_4$				
		0,1	0,25	0,5	1,0	2,0
		ccm				
2 ccm von Bakterien befreiter Braun-Nährboden mit 1% Pepton	Kontrolle . . .	—	—	+	+	+
	6 Tage bebrütete Kultur. . . .	—	—	—	—	+
2 ccm von Bakterien befreiter Braun-Nährboden mit 1% hydrolysiertem Pepton	Kontrolle . . .	+	+	+	+	+
	6 Tage bebrütete Kultur. . . .	—	—	—	—	+

Bei ganz analoger Versuchsanordnung waren die Fällungsgrenzen von Kontrolle und Kultur nicht verschoben, wenn die Fällung statt mit Ammoniumsulfat mit absolutem Alkohol in abgestuften Mengen vorgenommen wurde.

XI. Toxinbildung.

Vom biologischen Gesichtspunkt aus interessiert natürlich auch die Frage, ob in den von uns benutzten synthetischen Nährböden Di.-Toxin gebildet worden ist. Wie die in unserem Laboratorium vorgenommenen Untersuchungen von *Lindemann*, *Nitsch*, *Hottinger* und *Toepfer* schon ergeben haben, sind die Voraussetzungen für die Toxinbildung in synthetischen Nährböden noch nicht klargelegt. Einmal scheinen für eine gute Toxinproduktion spezifische Stammeseigenschaften Vorbedingung zu sein, andererseits spielt die Zusammensetzung des Nährbodens eine Rolle. Besonders der Anwesenheit von Cystin, aber auch von Pepton bzw. hydrolysiertem Pepton kommt große Bedeutung zu. Daß sogar in einfachen Braunschen Nährböden unter Umständen Toxin gebildet werden kann, geht aus den Untersuchungen von *Braun* und *Hofmeier*, *Maver*, *Nitsch* hervor.

Wir haben uns bei den hier vorliegenden Versuchsreihen die Frage vorgelegt, ob sich die Toxinbildung in Abhängigkeit vom Nährboden, Stamm und Bebrütungsdauer quantitativ verfolgen lasse. Wir wählten 3 Stämme 1902, 1617, 11733, und züchteten sie in einfachem Braunschen Nährboden und solchen mit Zusatz von 1% Pepton, bzw. 1% hydrolysiertem Pepton.

Nach 1-, 2-, 4-, 6- und 10tägigem Wachstum wurde jeweils der Toxingehalt nach *Römer* bestimmt.

Ein Stamm, 1617, hat auf keinem Nährboden Toxin gebildet. Es handelte sich um einen avirulenten Stamm eines Bacillenträgers. Mit den Stämmen 1902 und 11733 dagegen erzielten wir in allen 3 Nährböden Giftbildung. Die stärkste Toxinbildung erfolgte in Nährböden mit hydrolysiertem Pepton, etwas geringere Werte fanden sich im Braunschen Nährboden mit Peptonzusatz, im einfachen synthetischen Nährboden war nur ganz wenig Toxin gebildet worden. Die Versuchsergebnisse sind in Abb. 4 graphisch dargestellt:

Aus der Abbildung ersieht man leicht, daß für die 2 toxinbildenden Stämme der Zusatz von hydrolysiertem Pepton sich am günstigsten auswirkt. Zwar ist bei beiden Stämmen nach 4tägiger Bebrütung die Toxinmenge gleich groß und nach 10 Tagen Toxin nicht mehr nachzuweisen, jedoch ist die Bildungsgeschwindigkeit in den beiden Kulturen verschieden. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim peptonhaltigen Nährboden. Hier wird zwar quantitativ etwas weniger Toxin gebildet, dafür ist schon am 2. Tage das Optimum erreicht und bereits am 6. Tag Toxin nur noch in Spuren nachzuweisen. Auch hier ist die Bildungsgeschwindigkeit bei den 2 Stämmen verschieden.

Von dem einfachen Braunschen Nährboden mußte, um den Vergleich mit den anderen Nährböden zu ermöglichen, das 10fache, d. h. die unverdünnte Kulturflüssigkeit, gespritzt werden. Dennoch ist die

Toxinhautreaktion in einem Nährboden noch immer schwächer als bei den Nährmedien mit Peptonzusatz. Das Optimum liegt am 4. bzw. 6. Tag. Wir sehen also, daß einmal Unterschiede im Toxinbildungsvermögen zwischen den beiden Stämmen bestehen, zweitens aber stellen wir fest, daß in Abhängigkeit vom Nährboden die Toxinbildungsgeschwindigkeit sowie die Toxinmenge stark variiert. Wir glauben, daß diese Unterschiede auf Verschiedenheiten der Wachstumsintensität

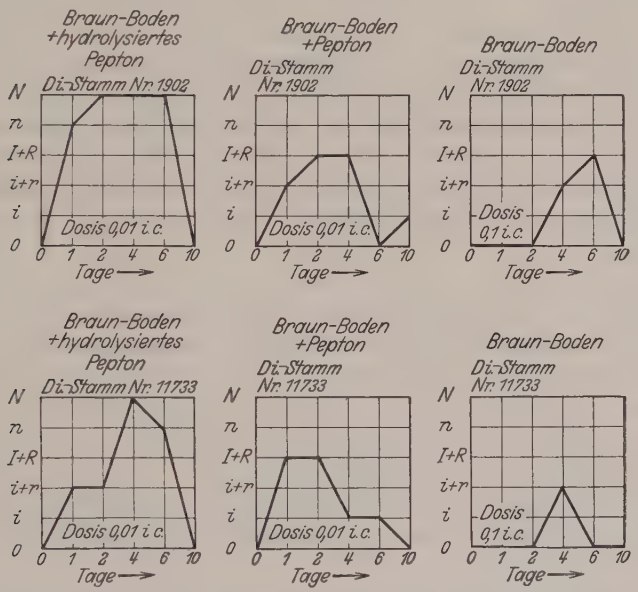


Abb. 4. Vergleich der Giftbildung zweier Diphtherie-Stämme auf verschiedenen Nährböden. *0* = reaktionslos, *i* = kleines Infiltrat, *i+r* = kleines Infiltrat + schwache Rötung, *I+R* = großes Infiltrat + starke Rötung, *n* = kleine Nekrose, *N* = große Nekrose.

in den verschiedenen Nährmedien zurückzuführen sind und daß wahrscheinlich stoffwechselchemische Vorgänge hierfür verantwortlich gemacht werden müssen.

In einer weiteren Untersuchungsreihe mit einem Stamm in 3 verschiedenen Nährböden wurde wiederum ein ganz unterschiedliches Verhalten beobachtet. In der einen Nährlösung war am 2. Bebrütungstag, in der anderen am dritten das Maximum der Giftbildung erreicht, in einem Fall waren Spuren von Toxin nur nach einer Bebrütungszeit von 24 Stunden nachzuweisen.

Die geschilderten Versuchsergebnisse sind nicht als absolute und mit Sicherheit regelmäßig reproduzierbare Verhältnisse aufzufassen. Wir haben immer wieder erlebt, daß bei denselben Stämmen Schwankungen der Toxinbildung auftreten. Bis zu einem gewissen Grade erklärt aber

unser Versuch die Verschiedenartigkeit der Resultate, wenn nur nach einem oder zwei Zeitabschnitten das Toxinbildungsvermögen der einzelnen Stämme in Abhängigkeit vom Nahrungsangebot untersucht wird. Um genaue Vergleiche über die Toxinbildung durchführen zu können, muß man unbedingt bei jedem zu prüfenden Stamme die Ernährungseinflüsse, die Vermehrungsgeschwindigkeit und die Bebrütungsdauer berücksichtigen und am besten Toxinbildungskurven jedes Stammes anlegen.

Der Versuch, aus Analysendaten dieser Kulturen Zusammenhänge zwischen Stoffwechsel und Toxinbildung aufzufinden, mißlang. Es ergab sich weder eine direkte Beziehung zur Verschiebung des p_H, der NH_3-Aminosäuren- oder CO_2-Werte noch zu unseren qualitativen Eiweißreaktionen. Analytische Bestimmungen, wie wir sie ausgeführt haben, geben wohl Aufschluß über die Wachstumsvorgänge, vermögen aber noch lange nicht die chemischen Vorgänge bei der Toxinbildung zu erhellen.

XII. Der N- und C-Umsatz.

Als Abschluß unserer Untersuchungen müssen wir noch kurz auf die Beziehungen zwischen Angebot und Umsatz sowie auf die Frage des Energiewechsels eingehen.

Unsere Versuche ermöglichen eine Reihe von wichtigen Rückschlüssen auf den N-Umsatz unserer Kulturen:

Wie schon erwähnt, ist der N-Ansatz außerordentlich niedrig. Er beträgt bei gutem Wachstum auf synthetischen Nährböden höchstens 5% des angebotenen N.

Hingegen ist der N-Umsatz sehr lebhaft. Wir können mit einer Spaltung von etwa 25—35% der in der Nährflüssigkeit angebotenen Aminosäuren rechnen. Analoge Verhältnisse kennen wir bereits aus Stoffwechselversuchen mit anderen Bakterienarten: Nach *Arnaud* und *Charrin* verbrauchte der Bac. pyocyaneus in einem synthetischen Nährboden nur 5% des angebotenen N zum Aufbau und baute 91% zu NH_3 um. Auch bei anderen Mikroorganismen bleibt also der prozentuale Anteil des Ansatzes weit hinter demjenigen des Umsatzes zurück.

In vielen Fällen erreichte die NH_3-Ausscheidung ebenso hohe Werte wie der Aminosäurenabbau. Verschwinden etwa 30% der angebotenen Aminosäuren und erscheinen etwa 30% des Gesamt-N als NH_3, so heißt das nichts anderes, als daß die Aminosäuren durch NH_3-Abspaltung die Energiequelle für die Bakterien bedeuten und in erster Linie als solche, in zweiter Linie als Bausteine zur Bildung des Bacilleneiweißes verwendet werden.

Genaue Berechnungen über die Größe des N-An- oder -Umsatzes anzustellen, hat wenig Wert, da die Zahlen bei jeder Versuchsserie, je

nach der Wachstumsintensität, variieren. Bedeutsam ist nur die Relation der Größen untereinander:

2— 5% des angebotenen N werden angesetzt.
20—35% „ „ N „ durch Abbau der Aminosäuren umgesetzt.
8—35% „ „ N „ als NH_3 frei.

Nehmen wir mit *Dzierzkowski* und *Rekowski* an, daß die Löfflerbacillen zu 50% aus C bestehen, so werden in unseren Kulturen höchstens 4% des angebotenen C zum Aufbau verwendet und in die Bacillen eingelagert.

Der umgesetzte Anteil des C, welcher als CO_2 in Erscheinung tritt, beträgt ebenfalls ungefähr 4% des in der Lösung vorhandenen C. Zwar scheint es nicht ausgeschlossen, daß die geringe Abgabe von CO_2 dadurch vorgetäuscht wird, daß während der Bebrütung CO_2 entwichen ist und der Bestimmung entging, doch ist diese Annahme ziemlich unwahrscheinlich in Anbetracht der erheblichen Alkalescenz unserer Nährlösungen.

Im Braunschen Nährboden ist das Verhältnis von C : N = 6 : 1. In den Bacillen finden wir eine relative Anreicherung des N, denn das Verhältnis von C : N beträgt hier 5 : 1. Das macht wahrscheinlich, daß die Bacillen aus den angebotenen Bausteinen neue chemische Individuen hervorgebracht haben. Dies bestätigen unsere qualitativen Analysen, wonach aus den relativ einfachen offenen Kohlenstoffketten bestimmte Ringformen vom Typus des Indolkernes (Tryptophan) und des Benzolkernes (Tyrosin) entstanden sind. Außerdem synthetisieren die Bacillen bekanntlich Kohlehydrate. Da aber das Verhältnis von N : C in der Leibessubstanz zugunsten von N sich verschoben hat, muß das N-freie Kohlenhydrat gegenüber den synthetisierten N-haltigen Substanzen zurücktreten. Schon Analysen aus dem Jahre 1892 bestätigen dies Überwiegen der Proteine über die Kohlehydrate.

Vergegenwärtigen wir uns, was derartige synthetische Leistungen an Energiemengen verbrauchen, so taucht sofort die Frage auf: Woher beziehen die Löfflerbacillen die hierzu benötigte Energie?

Als Energiequelle kommen in unserem Nährboden nur die Aminosäuren und die Kohlenstoffkette des Acetats in Frage. Es kann sich also nur um Desamidierung und Oxydation dieser Substanzen handeln.

Über die Prozesse der Desamidierung der Aminosäuren in der lebenden Zelle sind wir nur schlecht orientiert. Es ist bisher niemals gelungen, ein desamidierendes Ferment aus dem Protoplasma zu isolieren. Trotzdem nimmt man die Existenz desamidierender Fermente in der Zelle an. Diese sollen so innig mit dem lebendigen Protoplasma verknüpft sein, daß sie beim Tode der Zelle zerstört werden. Die Mitwirkung von Fermenten bei der Zerlegung unserer Aminosäuren in synthetischen Nährböden ist also rein hypothetisch.

Das große Sauerstoffbedürfnis der Diphtheriebacillen weist schon darauf hin, daß die Abspaltung von NH_3 aus den Aminosäuren nicht die einzige Energiequelle darstellt. Es wird also der Energiebedarf teils durch Desamidierung, teils durch Oxydation gedeckt werden. Die Desamidierung der Aminosäuren verliefe dann nach der Formel:

$$R-CH\begin{matrix}NH_2\\COOH\end{matrix} + O \rightarrow RC\begin{matrix}O\\H\end{matrix} + NH_3 + CO_2 .$$

Rein chemisch ist dieser Prozeß durchaus denkbar und schon viele Jahre als *Streckersche Reaktion* in der organischen Chemie bekannt. Diese Reaktion kann auch ohne Oxydationsmittel, d. h. ohne die Anwesenheit atmosphärischen Sauerstoffs verlaufen, falls leicht reduzierbare Substanzen zugegen sind. Es wird dann primär ein Molekül Wasser gespalten und während der Wasserstoff von dem reduzierbaren Körper aufgenommen wird, oxydiert der Sauerstoff die Aminosäuren.

Übertragen wir diese aus der Fermentchemie bekannten Tatsachen auf den hier vorliegenden Fall, so liegt es nahe, das Cystin als den Wasserstoffacceptor unseres Systems zu bezeichnen. Schon von *Braun* und *Hofmeier* wurde darauf hingewiesen, welche überragende Bedeutung dem Cystin für das Wachstum in synthetischen Nährböden zukommt, und alle späteren Untersucher konnten diese Beobachtung vollauf bestätigen (*Nitsch*). Es scheint durchaus denkbar, daß die Unersetzlichkeit des Cystins für ein gutes Bacillenwachstum damit in Zusammenhang zu bringen ist, daß diese Aminosäure einen vorzüglichen Wasserstoffacceptor darstellt und leicht zu Cystein reduziert wird. So kann das Cystin die Rolle eines Katalysators spielen, der, selbst nur in Spuren vorhanden, ausgedehnte Umsetzungen zu bewirken vermag. Vermutlich kommt diese katalysierende Wirkung nicht dem Cystin des Nährbodens, sondern dem Cystin im Zellprotoplasma zu. Der von uns festgestellte Schwefelgehalt der Bacillenleiber kann nicht auf oxydierten Schwefel, das Sulfat-Ion, zurückgeführt werden, sondern muß auf organisch gebundenen S, wahrscheinlich also das Cystin, innerhalb der Zelle bezogen werden. Hier spielen sich wohl die lebenswichtigen Oxydoreduktionsvorgänge ab.

Braun nimmt an, daß der Bacillus aus Asparaginsäure und Cystin Glutationsäure bildet. Dieses Tripeptid spielt nach den Untersuchungen von *Hopkins* bei vielen Oxydations- und Reduktionsvorgängen im Organismus eine wichtige Rolle. Da Cystin in den synthetischen Nährböden nicht durch Serin zu ersetzen ist, wird klar, daß dem Cystin im Stoffwechsel der Diphtheriebacillen eine lebenswichtige Bedeutung zukommt, die weder auf seine Eigenschaft als Stickstoff-, noch als Kohlenstoff- oder Schwefelquelle zurückgeführt werden kann.

Wir möchten es dahingestellt sein lassen, ob die Wachstumssteigerung und raschere Polkörperchenbildung bei Diphtheriebacillen durch Spuren von gasförmigem H_2S in den Züchtungsgefäßen, von welchen

Lentze berichtet, durch analoge chemische Prozesse erklärt werden können. Welche Bedeutung dem Schwefel als Wasserstoffacceptor im Stoffwechsel von Bakterien zukommen kann, hat der eine von uns schon vor vielen Jahren am Beispiel der Hefe nachgewiesen. Tatsache ist jedenfalls, daß einerseits eine als H_2-Acceptor wirkende Aminosäure den wichtigsten Baustein für das Bacillenwachstum darstellt, andererseits Sauerstoff verbraucht wird. Durch die Annahme einer beim Aminosäureabbau stattfindenden *Strecker*schen Reaktion lassen sich diese beiden Fakten zwanglos verknüpfen.

Schluß.

Fassen wir die wesentlichen Ergebnisse unserer analytischen Studien über Kulturen auf synthetischen Nährböden zusammen, so müssen zunächst unsere Erfahrungen über die Verwertbarkeit chemischer Methoden erwähnt werden.

Bei Untersuchungen des Verwendungsstoffwechsels in synthetischen Nährböden begegnet man bekanntlich öfter als bei Bouillonkulturen ernährungsphysiologischen Unterschieden zwischen Stämmen gleicher Art. Es gibt z. B., wie *Braun* nachgewiesen hat, Stämme von Typhusbacillen, welche NH_3 assimilieren können und solche, die dazu nicht fähig sind, obwohl sie sonst in allen serologischen Eigenschaften sowie bezüglich der Tiervirulenz nicht voneinander zu unterscheiden sind.

Derartige individuelle ernährungsphysiologische Besonderheiten hofften wir auch bei Diphtheriebacillen anzutreffen, welche aus dem Rachen von Patienten mit toxischer Diphtherie gewonnen waren. Sie unterschieden sich von den banalen Diphtheriestämmen lediglich dadurch, daß sie anspruchsvoller waren und schwerer in synthetischen Nährböden wuchsen. Bei denjenigen „toxischen" Stämmen, die sich überhaupt in Braunböden vermehrten, konnten wir jedoch keinerlei Differenzen im Stoffwechsel gegenüber den banalen Stämmen beobachten. Weder qualitative noch quantitative Unterschiede im Abbau oder in den entstandenen Stoffwechselprodukten waren nachweisbar. Ob derartige Verschiedenheiten wirklich nicht vorhanden oder aber mittels chemischer Methoden nicht faßbar sind, müssen wir dahingestellt sein lassen und können lediglich feststellen: *Differenzen im Verwendungsstoffwechsel sowie im Abbau der angebotenen Bausteine und den vorgefundenen Stoffwechselendprodukten konnten bei den verschiedenen Stämmen, insbesondere zwischen „toxischen" und „nichttoxischen" Stämmen, nicht aufgefunden werden.*

Auch das Eindringen in den physiologischen und biologischen Mechanismus der Toxinbildung gelingt auf diesem Wege nicht. Da innige Beziehungen zwischen Stoffwechsel und Wachstum bestehen, andererseits ein gewisser, wenn auch indirekter Zusammenhang zwischen Wachstum und Toxinbildung vorliegt, ist *die sicher bestehende Verknüpfung von*

Ernährung und Stoffwechsel mit der Toxinproduktion unübersichtlich und konnte auf analytischem Wege nicht geklärt werden.

Hingegen geben unsere Untersuchungen interessante Einblicke in die Biologie der Diphtheriebacillen, vor allem in den Stoffwechsel dieser Mikroorganismen. Die analytischen Studien an den in synthetischen Nährböden gezüchteten Diphtheriebacillen vermochten hier eine Reihe von Fragen zu klären:

Diphtheriebacillen vermögen nur den Sauerstoff, nicht den Stickstoff oder die Kohlensäure der Luft zu verwerten.

Die chemische Zusammensetzung der Diphtheriebacillenleiber weicht bei Kulturen in synthetischen Nährböden nicht von derjenigen in Bouillon gezüchteter Bacillen ab.

Das aus 2 einfachen Aminosäuren synthetisierte Eiweiß der Bacillenleiber enthält eine Anzahl von Gruppen und Spaltungsprodukten, die wir in der Mehrzahl der tierischen Eiweißsorten vorfinden. Von besonderer biologischer Bedeutung ist die Anwesenheit von Tryptophan im hydrolysierten Eiweiß der Bacillenleiber.

Von den im Nährboden vorhandenen Aminosäuren wird ein großer Teil (bis 40%) abgebaut. Vorwiegend wird dabei die Bildung von Ammoniak beobachtet, es entstehen auch organische Säuren und Kohlensäure. Die steigende Alkalescenz der Kulturen wird meist, jedoch nicht ausnahmslos, durch die NH_3-Entwicklung bedingt.

Der N-Ansatz der Kulturen ist gering; er beträgt nicht mehr als 5% des angebotenen N.

Der N-Umsatz kann in gut wachsenden Kulturen ein sehr hoher sein. Analysiert man an den Tagen des maximalen Wachstums, so findet man oft annähernd gleiche Mengen gebildetes Ammoniak und abgebaute Aminosäuren. Es wird die Aminosäure also vorwiegend gespalten und als Energiequelle verwertet und nur zu einem Bruchteil unverändert dem Bacillenleib einverleibt.

Das Kohlenstoffangebot der Braunböden scheint nach unseren Versuchen sehr reichlich zu sein. Nur wenige Prozent des C der Nährflüssigkeit werden in die Bacillen eingelagert, und ebenfalls nur einige Prozent werden als CO_2 ausgeatmet.

Die Aminosäuren bilden die wesentliche Energiequelle für das Leben und die Vermehrung der Bakterien. Unsere Untersuchungen geben Anhaltspunkte dafür, daß bei ihrem Abbau die Prozesse der Desamidierung und der Oxydation verknüpft sind und gemeinsam die Energie des Systems liefern. Diese Überlegung gilt vor allem für die Asparaginsäure, weniger für das in viel geringerer Konzentration im Nährboden vorhandene Cystin. Diesem kommt eine lebenswichtige, in der Struktur der S-haltigen Gruppe bedingte Rolle für den Stoffwechsel der Bakterien vermutlich als Katalysator der Oxydoreduktionsvorgänge zu.

Literaturverzeichnis.

Arnaud u. *Charrin*, C. r. Acad. Sci. Paris **112**, 755 u. 1157. — *Braun*, Zbl. Bakter. I Orig. **93**, H. 1/4 (1924) — Methoden zur Untersuchung des Verwendungsstoffwechsels pathogener Bakterien. Urban u. Schwarzenberg 1930. — *Braun* u. *Goldschmidt*, Zbl. Bakter. I Orig. **101**, H. 4/5 (1927). — *Braun* u. *Hofmeier*, Klin. Wschr. **6**, Nr 15 (1927). — *Braun* u. *Mündel*, Zbl. Bakter. I Orig. **103** (1927); **112**; **113** (1929). — *Cramer*, Arch. f. Hyg. **12**, 157; **13**, 76; **16**, 171; **20**, 197; **22**, 167; **28**, Nr 1. — *Dernby* u. *Siwe*, Biochem. Z. **134**, 3 (1922). — *Dernby* u. *Walbum*, Biochem. Z. **138**, 505 (1923). — *v. Dzierzkowski* u. *Rekowski*, Arch. Sci. biol. St. Petersburg **1892**, 167. — *Folin* u. *Looney*, J. of biol. Chem. **51**, 421 (1922). — *Fränkel*, Hyg. Rdsch. **4**, Nr 17 (1894). — *Gotschlich*, Allgemeine Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. **1**, 12 (1929). — *Grassmann*, Z. physiol. Chem. **181**, 32 (1929). — *Hansen*, C. r. Soc. Biol. Paris **58**, 31 (1931). — *Hesse*, Z. Hyg. **15**, 17 u. 183. — *Hirsch*, Z. Hyg. **112**, 660 (1931). — *Hottinger*, Schweiz. med. Wschr. **53**, Nr 17 (1923). — *Hottinger* u. *Toepfer*, Z. Kinderheilk. **54**, H. 3/5 (1933). — *Kestner*, Chemie der Eiweißkörper. Vieweg 1925. — *Lentze*, Zbl. Bakter. I Orig. **118**, 51—59 (1930). — *Lindemann*, Z. Hyg. **113**, 288 (1923). — *Madsen*, Z. Hyg. **1897**, 26. — *Maver*, J. inf. Dis. **47**, 384 (1930); **49**, 1 (1931). — *Nitsch*, Inaug.-Diss. Düsseldorf 1932. — *Oppenheimer*, Stoffwechselfermente. Vieweg 1915. — *Rubner*, Arch. f. Hyg. **57**, 161. — *Schmidt* u. *Hansen*, Biochem. Z. **228**, 263—299 (1930) — Ann. Inst. Pasteur **46**, 201—221. — *Tamura*, Z. physiol. Chem. **89**, 289—303 (1913); **90**, 304—311 (1914). — *Uschinsky*, Zbl. Bakter. I Orig. **14**, 316 (1898); **21**, 146 (1897). — *Walbum*, Handbuch der pathogenen Organismen. **2**, 513. — *Willstätter*, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 2988 (1921). — *Zirm* u. *Benedikt*, Biochem. Z. **1931**.

Düsseldorf, Akademische Kinderklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Beitrag zum Studium des Verwendungsstoffwechsels der Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden (nach Braun).

Von

Johannes Nitsch.

Seit der Entdeckung des Diphtheriebacillus im Jahre 1884 durch *Löffler* sind viele Untersuchungen über das Verhalten des Erregers in Kulturen, speziell über seine Toxinbildung, angestellt worden. In erster Linie war und ist man auch heute noch angewiesen auf die üblichen Nährböden, wie *Löfflers* Blutserum, die Agarplatte und die verschiedensten Fleischbrühen. Diese Nährböden kamen für das Studium des Diphtherietoxins besonders deshalb in Betracht, weil sich herausstellte, daß ohne die in diesen Nährsubstraten vorhandenen höheren Eiweißkörper eine genügende Toxinbildung nicht zu erzielen war. Dieser Zustand war recht unbefriedigend. Die mangelhafte Kenntnis der Eiweißkörper im allgemeinen und die komplizierte Zusammensetzung der genannten Nährböden im besonderen erschwerten eine genauere qualitative und quantitative Untersuchung des Bakterienstoffwechsels ungeheuer. Hierunter litt wiederum insbesondere die Beantwortung der Frage nach der Art und den Eigenschaften des gebildeten Giftstoffes. Es ergab sich also ganz von selbst das Problem, die Bakterien auf einem einfachen, d. h. einem chemisch genau bekannten Nährboden zum Wachstum und zur Toxinbildung zu bringen. Der erste, der wenigstens annähernd in diesem Sinne arbeitete, war *Guinochet*, der zu seinen im Jahre 1892 veröffentlichten Versuchen einen nach Möglichkeit eiweißfreien Urin benutzte.

Wieweit der Harn wirklich eiweißfrei war, muß man wohl dahingestellt sein lassen; denn auch ein negativer Ausfall einer Eiweißprobe ist ja noch nicht absolut beweisend für das Fehlen von Eiweiß in geringen Spuren, die aber gerade in diesem Fall die Versuchsergebnisse entscheidend beeinflussen würden. Im übrigen entspricht der Harn in mancher Hinsicht dennoch den heute benützten Nährböden. Zunächst enthält er alle notwendigen anorganischen Salze in mehr als ausreichender Konzentration. Es kommen ferner im Harn eine Menge von organischen Stoffen vor, die auch in späteren Versuchen immer wieder angewendet werden. In erster Linie sind hier Harnstoff und Hippursäure zu nennen, weiterhin Glykokoll und Histidin, sowie in pathologischen Fällen neben Leucin und Tyrosin das für den

Diphtheriebacillus so wichtige Cystin. Wieweit der Indolkern des Indicans als aus dem Tryptophan stammend eine Rolle spielt, ist unsicher. Endlich enthält der Harn neben der manchmal vorkommenden Bernsteinsäure normalerweise Fleischmilchsäure und durchschnittlich 0,02% Traubenzucker. Es sind also genügend Stoffe vorhanden, die ein Wachstum des Diphtheriebacillus ermöglichen, so daß *Guinochets* Angaben über Wachstum und Toxinbildung durchaus glaubhaft erscheinen.

Ein Jahr später veröffentlichte *Uschinsky* seine Versuche, die er als erster auf rein synthetischen Nährböden durchgeführt hat. Er gibt zwei Nährböden an, die Ammonium lacticum und Glycerin bzw. Ammonium lacticum, Glycerin und Natrium asparaginicum enthalten.

Uschinsky kann zunächst mitteilen, daß die Diphtheriebacillen in seiner Nährlösung nicht nur „ebenso üppig wie in Bouillon" wachsen, sondern „die filtrierte Kultur auch dieselbe Giftigkeit besitzt wie die in Bouillon". Daraus ergibt sich für ihn bezüglich der Natur der Toxine, „daß Bakteriengifte als Resultat der Synthese entstehen und nicht Produkte der Zersetzung der Nährlösungsalbumine sind". In einer Mitteilung aus dem Jahre 1897 muß er allerdings einige Einschränkungen machen und zugeben, daß er auch manchen Mißerfolg hatte. Er bleibt aber dabei, daß jetzt vor allem *eine* Kultur nicht nur vorzüglich wachse, sondern auch viel mehr Toxin produziere als früher, wobei die Dosis letalis minima des Filtrates einer 4—6 Wochen alten Kultur für ein Meerschweinchen $1^1/_2$ ccm betrage. Trotz allem müssen wir auf Grund unserer heutigen Kenntnis von der vor allem durch *Braun* wahrscheinlich gemachten Unentbehrlichkeit des Cystins einigen Zweifel bezüglich der angeblichen Erfolge *Uschinskys* hegen. In der Tat konnten *Hadley* und *Braun* mit den Nährlösungen *Uschinskys* außer in 2 Fällen kein Wachstum, geschweige denn Toxinbildung erzielen. Auch die aus jüngster Zeit stammenden Versuche *Wadsworths* und *Wheelers*, die sie mit den von *Uschinsky* angegebenen Lösungen unternahmen, verliefen bis auf ein einmalig erzieltes, geringes Wachstum — Toxinbildung war überhaupt nicht vorhanden — völlig negativ. Allerdings möchte ich hier schon darauf hinweisen, daß nicht nur *v. Gröer* Wachstum und Toxinbildung ohne Cystin erzielen konnte, sondern das gleiche bezüglich des Wachstums auch von einigen an der hiesigen Klinik ausgeführten Versuchen gilt.

Die Zurückhaltung, die sich *Uschinsky* bei seiner zweiten Mitteilung auferlegte, war wohl vor allem dadurch begründet, daß inzwischen im Jahre 1894 *Fraenkel* seine viel weniger erfolgreichen Versuchsergebnisse bekanntgab.

Auf seinem im großen und ganzen ähnlich zusammengestellten Nährboden konnte er nur ein ganz geringes Wachstum erzielen. Toxin wurde bei seinen Versuchen überhaupt nicht gebildet.

Ebensowenig von Erfolg begleitet waren die Versuche, die *Galimard* und *Lacomme* anstellten, wobei sie die verschiedensten Aminosäuren miteinander kombinierten. Im gleichen Jahre (1907) gab dann *Hadley* das Resultat der Nachprüfungen mit *Uschinskys* Nährböden bekannt, wobei er, wie schon gesagt, nur zweimal Erfolg hatte.

Bei Versuchen, in denen er vor allem Asparagin, Harnstoff und Glykokoll prüfte, hatte er mehr Glück. Von 70 verschiedenen, frisch isolierten Stämmen konnte er eine beträchtliche Anzahl zum Wachstum und zur Toxinbildung bringen. Er stellte fest, daß Glykokoll für beides am geeignetsten war; als am wenigsten brauchbar erwies sich Harnstoff.

Im Jahre 1917 stellten *Robinson* und *Rettger* Züchtungsversuche mit Diphtheriebacillen auf Opsinen an, die der Einwirkung verschiedener proteolytischer Fermente ausgesetzt waren.

In weiteren Untersuchungen wurden Abbauprodukte von Casein, Lactalbumin und Edestin benutzt. Diese Versuche waren zwar von Erfolg begleitet, sie können in diesem Zusammenhang aber keine weitere Beachtung verdienen, da in ihnen wieder von dem Grundsatz abgewichen wird, nur Nährböden genau bekannter Zusammensetzung zu benutzen. Ganz abgesehen davon muß man wohl auch annehmen, daß die benutzten Stoffe gar nicht restlos durch die verschiedenen Fermente abgebaut werden, so daß wahrscheinlich noch geringe Mengen übriggebliebener höherer Proteinkörper die Versuchsergebnisse beeinflussen.

Im Jahre 1919 machten vor allem *Davis* und *Ferry* bei ihren Versuchen die bemerkenswerte Feststellung, daß der Zusatz von *Cystin* zu Diphtherienährböden nicht nur das Wachstum, sondern auch die Toxinbildung sehr stark begünstigt. Ähnliches ließ sich für Tryptophan nachweisen, ferner für Glutaminsäurehydrochlorid und asparaginsaures Natrium, nur war hier der Einfluß auf die Toxinbildung weniger stark. Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch *Gibbs* und *Rettger* (1927). Sie konnten darüber hinaus noch zeigen, daß beide Stoffe ein Wirkungsoptimum haben und in höheren Konzentrationen sowohl auf Wachstum, wie auch auf Toxinbildung hemmend einwirken. Für Cystin betragen die entsprechenden Zahlen 0,5% und 1%.

Im Jahre 1923 teilte *v. Gröer* mit, daß er auf einem neuen synthetischen Nährboden Wachstum und Toxinbildung bei Diphtheriebacillen erzielen konnte. Das ist um so bemerkenswerter, als er als Stickstoffquelle nur Ammoniumlactat (1 proz.) — außerdem war von organischen Stoffen noch Glycerin darin enthalten — verwendete. Das von *v. Gröer* gewonnene Toxin gab schon in einer Menge von 0,0001 ccm eine Hautreaktion.

Hosoya und *Kuroya* setzten dem alten *Fraenkel*schen Nährboden noch Tryptophan und Histidin, ein anderes Mal noch darüber hinaus Cystin zu; es gelang ihnen in der Tat, auf dem so veränderten Nährboden die Diphtheriebacillen zum Wachstum zu bringen.

Hier setzte nun *Braun* mit seinen Mitarbeitern *Cahn-Bronner*, *Hofmeier* und *Mündel* ein. Von dem Gedanken ausgehend, daß die Kenntnis des Stoffwechsels der Bakterien auch für die Frage nach ihrer Entwicklung im menschlichen Körper von entscheidender Bedeutung sei, begann er, systematisch die Ernährungsphysiologie der einzelnen pathogenen Keime zu studieren.

Es kam ihm darauf an, für jedes Element die einfachste Form der Bindung zu suchen, in der es von den einzelnen Bakterien noch verwendet werden kann. So konnte er zunächst für den Paratyphus-B-Bacillus zeigen, daß dieser mit dem Ammoniumlactat als Stickstoff- und Kohlenstoffquelle vollständig auskommt. 1927 gab er zusammen mit *Hofmeier* einen Nährboden für Diphtheriebacillen an, der einer Reihe von Stämmen ein schnelles und üppiges Wachstum ermöglicht. Die genauen Ergebnisse veröffentlichte *Braun* im Jahre 1929. Cystin und asparagin-

saures Natrium oder an Stelle des letzteren glutaminsaures Natrium erwiesen sich als unbedingt notwendig für das Wachstum. Vom Cystin genügte allerdings die verschwindend geringe Menge von 0,0002% bei Anwesenheit von 1% asparaginsaurem Natrium, während anderseits bei 0,0125% Cystin in der Lösung nur 0,125% asparaginsaures Natrium erforderlich war. Das Minimum an glutaminsaurem Natrium betrug 0,25%. Alle anderen organischen Bestandteile waren entbehrlich, wenn es sich darum handelte, überhaupt nur ein Wachstum mit bestimmten Stämmen zu erzielen. Hiermit ist also dem Bedürfnis nach Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel Genüge getan. Die notwendige Sauerstoffmenge entzieht der Diphtheriebacillus der Luft. Der Phosphor kann in anorganischer Form als Natriumkaliumphosphat angeboten werden, wovon eine Konzentration von 0,001% ausreichend ist. Um ein üppiges Wachstum zu gewährleisten, müssen die einzelnen Konzentrationen entsprechend höher gewählt werden. Weitere Stoffe sind nicht nötig. Darüber hinaus konnte *Braun* aber noch zeigen, daß eine Reihe von organischen Stoffen das Wachstum im günstigen Sinne beeinflussen. Dies gilt in erster Linie vom essigsauren Natrium, ferner vom Natriumsalz der Milchsäure, Bernsteinsäure, Buttersäure und Apfelsäure, unter den Alkoholen vom Glycerin und unter den Kohlehydraten vor allem vom Traubenzucker. Alle diese Stoffe werden $^1/_2$—1 proz. zugesetzt. Die Toxinausbeute bei den *Braun*schen Versuchen war sehr gering. Nur 1 Stamm produzierte so viel Toxin, daß 5 ccm der zentrifugierten Nährlösung, unter die Haut eines Meerschweinchens injiziert, eine Infiltration und Nekrose ergaben.

Seine Versuchsergebnisse zusammenfassend, kam *Braun* zu der Feststellung, daß es ein ganz unterschiedliches Verhalten im Wachstum der einzelnen Diphtheriebacillen gibt. Manche Stämme wachsen schnell und üppig, einige vermehren sich nur dürftig, und der Rest zeigt überhaupt kein Wachstum auf synthetischen Nährböden. Er teilte seine Stämme deshalb in *anspruchslose* und *anspruchsvolle* ein.

Diese Einteilung hat viel für sich, denn auch bei früheren Versuchen, z. B. *Uschinskys* und *Hadleys* war es nie gelungen, 100% der untersuchten Stämme zum Wachstum zu bringen. Während *Braun* aber keine Abhängigkeit vom Alter der Kultur feststellen konnte, gab *Uschinsky* an, daß ältere Stämme leichter auf künstlichen Nährböden wüchsen als frisch isolierte, vermutlich, weil Gewöhnung an das nährstoffarme Milieu erfolgt war.

Der bisher gegebene Überblick macht deutlich, daß zwar im großen und ganzen Übereinstimmung bezüglich der Methoden und der benützten Stoffe besteht, daß aber im einzelnen die Meinungen noch erheblich auseinandergehen. *Uschinsky*, *Hadley* und *v. Gröer* z. B. kamen bei ihren Versuchen durchaus ohne Cystin und Asparaginsäure aus, nach *Braun* dagegen ist ein Wachstum und insbesondere eine Toxinbildung ohne diese beiden Stoffe völlig unmöglich.

Zu ganz ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Vermehrung von Diphtheriebacillen in künstlichen Nährböden kam man auch im Verlauf von Arbeiten an der hiesigen Infektionsklinik. *Lindemann* insbesondere unternahm es, etwa vorhandene Unterschiede bei der Giftproduktion sog. „toxischer“ und „nichttoxischer“ Stämme nachzuweisen.

Er benutzte zu seinen Versuchen den von *Braun* und *H. Schmidt* angegebenen Nährboden, der neben einer Reihe anorganischer Salze vor allem Cystin, Asparaginsäure und Natriumacetat enthält. Es ergab sich, daß von 30 Stämmen nur 11 sich mit Sicherheit weiterzüchten ließen, also nur etwa $^1/_3$. Die gebildete Toxinmenge war praktisch gleich Null. Um bei diesen Stämmen eine irgendwie auswertbare Toxinproduktion zu erzielen, erwies sich der Zusatz von 1% Pepton als notwendig. Vom Standpunkt der eingangs gestellten Forderungen aus verlief dieser Versuch also durchaus unbefriedigend.

Anschließend bringe ich die Protokolle einiger aus den Monaten Mai bis Juni des Jahres 1931 stammender Arbeiten von *Hottinger* und *Toepfer*, die eine Weiterführung der Arbeiten *Lindemanns* bedeuten und die mir freundlicherweise zur Veröffentlichung überlassen worden sind.

Es wurden je 10 Stämme von Patienten mit toxischer Diphtherie und solchen mit gewöhnlicher Rachendiphtherie untersucht. Als Grundlage diente die von *Braun* und *Schmidt* angegebene Salzlösung. Der fertigen Salzlösung wurde Cystin in der von den gleichen Autoren angegebenen Konzentration von 0,003% zugefügt. Unter Zusatz verschiedener Stoffe wurden folgende 5 Nährlösungen zusammengestellt:

I. Braunsche Salzlösung + Cystin + Asparaginsäure,
II. „ „ + „ + asparaginsaures Natrium,
III. „ „ + „ + hydrolysiertes Pepton,
IV. „ „ + „ + Pepton,
V. „ „ + „ + Bouillon.

Zunächst folgt der Bericht über die 10 „toxischen" Stämme. Tab. 1 zeigt ihr Wachstum in den einzelnen Nährlösungen.

Tabelle 1. *Wachstum.*

Stamm Nr.	6679	11733	11843	8548	13308	10910	14448	7508	11641	10122
Lösung I	+	+	+	+	+	+	+	(+)	·	·
„ II	+	+	·	+	·	·	++	·	+	·
„ III	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
„ IV	++	++	++	(+)	(+)	++	++	+	++	++
„ V	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Es bedeuten: (+) = schwaches Wachstum (Kontrolle auf Löffler-Platte positiv); + = gutes Wachstum (Kontrolle auf Löffler-Platte positiv); ++ = üppiges Wachstum (Kontrolle auf Löffler-Platte positiv). Die Kontrolle auf Löffler-Platten zeigte in allen positiven Fällen Reinkulturen von Diphtheriebacillen.

Tab. 2 enthält die Angaben über die gebildeten Toxinmengen.

Tabelle 2. *Toxinbildung.*

Stamm Nr.	6679	11733	11843	8548	13308	10910	14448	7508	11641	10122
Lösung I	·	(+)	·	·	·	·	·	·	·	·
„ II	(+)	(+)	·	·	·	·	(+)	·	+	·
„ III	+	++	++	·	·	++	(+)	·	·	++
„ IV	+	++	++	·	++	+	·	+	+	+
„ V	+	+	+	+	++	+	+	+	+	++

Es bedeuten: (+) = geringe Toxinbildung; + = mittlere Toxinbildung; ++ = reichliche Toxinbildung.

Zum Vergleich mögen zunächst Tab. 3 und 4 dienen, die entsprechend über Wachstum und Toxinbildung bei Diphtheriestämmen berichten, welche von Patienten mit gewöhnlicher Rachendiphtherie isoliert wurden.

Tabelle 3. *Wachstum.*

Stamm Nr.	7325	7318	1902	2393 b	7205	22 618	1617	8202	1649 a	22 620
Lösung I	+	+	(+)	+	(+)	+	+	+	+	·
„ II	+	+	+	+	+	·	(+)	·	+	·
„ III	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++
„ IV	++	++	++	++	++	(+)	++	(+)	++	++
„ V	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++

Tabelle 4. *Toxinbildung.*

Stamm Nr.	7325	7318	1902	2393 b	7205	22 618	1617	8202	1649 a	22 620
Lösung I	+	+	+	·	(+)	·	·	(+)	·	·
„ II	·	·	+	+	++	·	·	·	·	·
„ III	++	++	++	++	++	·	·	(+)	++	++
„ IV	++	·	+	++	+	(+)	·	·	++	++
„ V	+	+	++	+	+	+	·	+	·	+

Aus den wiedergegebenen Tabellen lassen sich im wesentlichen folgende Tatsachen ableiten: Ganz allgemein ist ein irgendwie greifbarer Unterschied im Wachstum und in der Toxinbildung zwischen „toxischen" und „nichttoxischen" Diphtheriestämmen nicht vorhanden. Sowohl auf den einfachen künstlichen Nährböden wie auf den höherwertigen verhielten sich beide Gruppen von Stämmen im wesentlichen gleich; allenfalls könnte man die etwas paradox erscheinende Feststellung machen, daß auf den synthetischen Nährböden die gewöhnlichen Stämme sogar mehr Gift erzeugt haben als die „toxischen". Insofern bilden diese Versuche im großen und ganzen eine Bestätigung der *Lindemann*schen Arbeiten. Ferner wird erneut bewiesen, daß die alten gebräuchlichen Nährböden den künstlichen sowohl im Wachstum als auch vor allem in der Toxinbildung überlegen sind. Bemerkenswert ist dabei, daß entgegen den von *Lindemann* gemachten Erfahrungen hydrolysiertes Pepton hier keineswegs minderwertiger war als das Ausgangsprodukt Pepton.

In Zusammenfassung dieser Versuche läßt sich also sagen, daß die alten peptonhaltigen Nährböden den synthetischen zwar einwandfrei überlegen sind, daß es aber gleichwohl bei einem ziemlich hohen Prozentsatz von Stämmen gelungen ist, mit Natriumacetat, Cystin und Asparaginsäure allein ohne irgendwelche Eiweißkörper Wachstum und deutliche Toxinbildung zu erzielen.

Im Jahre 1930 erschien im J. inf. Dis. eine Arbeit von *Maver*, die hier weiterzuführen schien.

Maver setzte dem bekannten *Braun-Hofmeier*schen Nährboden die verschiedensten Aminosäuren und einige andere organische Stoffe nacheinander zu. Es ergab sich schließlich ein Nährboden, der nicht nur in vielen Fällen gutes Wachstum verbürgte, sondern auch durchaus zur Toxinbildung geeignet war.

Na_2SO_4	5,00 g
$MgSO_4$	0,05 g
KH_2PO_4	0,50 g
K_2HPO_4	1,75 g
Bernsteinsaures Ammonium	2,50 g
Asparagin	2,50 g
Essigsaures Natrium	5,00 g
Cystin	0,50 g
Glykokoll	0,50 g
Aqua dest.	ad 1000,00 ccm

Bezüglich des Wachstums stellte sich bald heraus, daß sich der Zusatz von Glykokoll und Histidin als sehr günstig auswirkte, ferner, daß bernsteinsaures Ammonium das Asparagin vollständig ersetzen konnte. Die übrigen Stoffe hatten nur einen schlechten oder gar keinen Einfluß auf das Wachstum. Die Steigerung der Toxinbildung eines Stammes konnte durch Zusatz von 0,05% Traubenzucker erreicht werden. Die kleinste erzielte letale Dosis für ein Meerschweinchen betrug 0,1 ccm, während zur Erzeugung einer Intracutanreaktion im besten Falle 0,0001 ccm genügte. Im Jahre 1931 konnte *Maver* ihre Versuche im wesentlichen bestätigen. 2 Stämme, die 2 und 6 Monate in dem oben angegebenen Nährboden fortgezüchtet wurden, zeigten eine ausgezeichnete Toxinproduktion mit einer Dosis letalis minima von 0,1 und 0,5 ccm und der Hauttestdosis von 0,0001 und 0,0005 ccm. Auch aus diesen Versuchen *M. Mavers* kann man erkennen, daß die einzelnen Stämme sehr verschiedene Eigenschaften haben.

Fassen wir das bisher Bekannte zusammen, so wird deutlich, daß das ursprünglich gesetzte Ziel bis heute nicht erreicht ist. Bezüglich des Wachstums ist folgendes zu bemerken: Schon die ersten Autoren, wie *Uschinsky* und *Fraenkel*, können nur von Teilerfolgen berichten. *Hadley* erzielte nur bei einem Teil seiner zahlreichen Stämme Wachstum. *Braun* endlich kam auf Grund seiner Versuche dazu, die Diphtheriebacillen in anspruchslose und anspruchsvolle einzuteilen. Bezüglich der Toxinbildung liegen — außer den von *Maver* mitgeteilten Erfolgen — die Ergebnisse noch schlechter, wenn man von den vielfach angefochtenen Angaben *Uschinskys* absieht.

Hieraus ergab sich eine noch zu erfüllende Aufgabe, die mir durch Herrn Doz. *A. Hottinger* übertragen wurde. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich in der Hauptsache auf den ersten Teil dieser Aufgabe, *nämlich Wachstumsbedingungen zu finden, die auch den „anspruchsvollen" Stämmen genügen*, die also allgemein ein lückenloses Wachstum gewährleisten. Wir verzichteten deshalb zunächst auch auf zahlreiche hintereinander ausgeführte Passagen auf synthetischen Nährböden, da wir der Ansicht sind, die Güte einer bestimmten Substanz aus dem Ver-

gleich der verschiedenen Wachstumsintensitäten ablesen zu können. Späteren Versuchen sollte es dann vorbehalten bleiben, hierauf weiter aufzubauen. Die angestellten Toxinprüfungen sollten in erster Linie als Kontrollen eines mehr oder weniger guten Wachstums dienen und ebenfalls einen Anhaltspunkt für den bei späteren Untersuchungen einzuschlagenden Weg bieten. Der Weg war uns zum Teil durch die Arbeiten *Mavers* vorgezeichnet. Zunächst wurde an einem bewährten Stamm eine Anzahl von Aminosäuren ausprobiert, denen dann eine weitere Gruppe verschiedenster organischer Stoffe folgte. Aus diesen Versuchen ergaben sich mehrere günstige Konstellationen, die dann gleichzeitig an wahllos herausgegriffenen Bacillenstämmen erprobt wurden.

Im *ersten Versuch* wurden an Hand des Stammes 6679 *sieben verschiedene Aminosäuren* auf ihren Wert bei der Züchtung von Diphtheriebacillen geprüft. Vom *Cystin* abgesehen, das infolge seines Schwefelgehaltes eine Sonderstellung einnimmt, lassen sich die übrigen Aminosäuren *in relativ einfach gebaute* und solche *mit komplizierteren Ringsystemen* einteilen. Zur ersten Gruppe gehört vor allem das Glykokoll und Asparagin. Das Arginin nimmt eine gewisse Mittelstellung ein. Von der biologischen Bedeutung dieser Einteilung wird nachher zu sprechen sein. Die benutzten Aminosäuren hatten meist schon in früheren Versuchen anderer Autoren eine mehr oder weniger große Rolle gespielt. Die Konzentrationen weichen zum Teil von früher angegebenen ab. Im einzelnen wurden folgende Zusätze gemacht:

I. Glykokoll	0,025%
II. Asparagin	0,3%
III. Arginin	0,025%
IV. Cystin	0,0125%
V. Prolin	0,05%
VI. Tryptophan	0,05%
VII. Tyrosin	0,05%

Während aber *Maver* bei ihren Versuchen die vollständige *Braun-Hofmeier*sche Nährlösung benutzte, also außer in einigen Ausnahmefällen immer asparaginsaures Natrium und Cystin zugegen waren, setzten wir die zu prüfenden Stoffe der Salzlösung II von *Braun-Schmidt* zu. Unsere Nährböden hatten dadurch die doppelte Konzentration an anorganischen Salzen, so daß die Salzlösung also folgendermaßen aussah:

Na_2SO_4	1,0 g
$MgCl_2$	0,01 g
Natriumacetat	1,0 g
KH_2PO_4	0,044 g
K_2HPO_4	0,52 g
Aqua bidest.	ad 100,0 ccm

Die Aminosäuren wurden zunächst in je 100 ccm dieser Salzlösung aufgelöst und dann den einzelnen Erlenmeyer-Kölbchen in entsprechender Menge zugesetzt. Wie aus Tab. 5 hervorgeht, erhielt jedes Kölbchen 2 Zusätze, so daß immer 2 Aminosäuren miteinander kombiniert waren, bzw. einmal nur eine Aminosäure vorhanden war, diese aber in doppelter Konzentration. Ferner war jede Kombination doppelt vorhanden, um größere Sicherheit der erhaltenen Resultate zu gewährleisten. Sowohl die Salzlösung wie auch die aufgelösten Aminosäuren wurden zunächst auf eine Wasserstoffionenkonzentration von $p_H = 7{,}3$ gebracht. Sodann wurden in den Kölbchen die einzelnen Mischungen hergestellt, im Autoklaven bei einer Temperatur bis zu 115° sterilisiert, und zum Schluß die Lösungen einer 2. Prüfung auf ihre Wasserstoffionenkonzentration unterzogen. Über den Stamm 6679 ist folgendes zu berichten: Er stammte aus dem Jahre 1930, war also schon ziemlich alt. Er war während dieser Zeit immer auf Schrägagarröhrchen gehalten worden und dadurch schon an sehr einfache Ernährungsbedingungen gewöhnt. Vor Ansetzen des Versuches wurde der Stamm zunächst auf der Löffler-Platte auf seine Reinheit geprüft und noch zweimal für je 48 Stunden auf Agarplatten gebracht. Zur Beimpfung wurden je 2—3 Ösen Bakterienmaterial von der Agarplatte in jedes Kölbchen gebracht. Tab. 5 berichtet über das Wachstum auf den verschiedenen Aminosäurengemischen.

Tabelle 5. *Wachstum.*

Lösung	I	II	III	IV	V	VI	VII
„ I . . .	·	+	·	(+)	·	·	·
„ II . . .	+	+	+	(+)	(+)	++	+
„ III . . .	?	+	(+)	+	·	?	?
„ IV . . .	(+)	+++	+	+	·	(+)	·
„ V . . .	·	+	·	·	·	·	·
„ VI . . .	·	++	+	(+)	·	·	·
„ VII . . .	·	?	+	·	·	·	·

Es bedeuten: + = deutliches Wachstum (Kontrolle auf Löffler-Platte positiv); (+) = schwaches Wachstum (Kontrolle auf Löffler-Platte positiv); ? = sichtbares Wachstum (Kontrolle auf Löffler-Platte negativ).

Meist war das beginnende Wachstum schon am nächsten Tage an einer teils diffusen, teils fein- bis grobflockigen Trübung deutlich zu erkennen. Auf Löffler-Platten ließ sich dann auch der Nachweis erbringen, daß es sich um Reinkulturen von Diphtheriebacillen handelte. Bei einigen, in der Tabelle durch ein ? gekennzeichneten Kölbchen hatten wir makroskopisch deutlich den Eindruck, daß eine Vermehrung stattgefunden hatte. Da die Kontrollen auf Löffler-Platten aber negativ ausfielen, war anzunehmen, daß die Bacillen frühzeitig abgestorben waren. Wahrscheinlich war hier die Einsaat zu gering gewesen, wie wir aus späteren, ähnlich verlaufenden Versuchen schlossen. Nach einer Beobachtungszeit von 16 Tagen wurden die Kulturen auf Toxin untersucht. Die einzelnen Kölbchen wurden für 2 Tage mit Toluol überschichtet und nach der Sterilitätsprobe auf Löffler-Platten noch für 5 Tage auf Eis gestellt. Etwa vorhandenes Toxin wurde mit der Intracutanmethode *Römers* nachgewiesen. In unserem Fall war die Toxinausbeute sehr gering. Nur in dem Kölbchen IV/II[1] (Cystin-Asparagin) war Toxin gebildet worden, das in der Dosis von 0,1 ccm eine Nekrose auf der Bauchhaut eines Meerschweinchens verursachte.

[1] Die 1. Zahl bedeutet die waagerechte, die 2. die senkrechte Reihe.

Im übrigen ergibt die Tabelle erneut die Bestätigung schon bekannter Tatsachen. Bestes Wachstum zeigen die Reihen II und IV mit Asparagin und Cystin, und zwar ist das Bild hier ziemlich symmetrisch. *Am glücklichsten erscheint die Kombination beider Aminosäuren, die allein auch zur Toxinbildung führte.* In zweiter Linie müssen Arginin und Tryptophan genannt werden, wobei sich vor allem die Kombination des letzteren mit Asparagin günstig auswirkte. Glykokoll hat keinen erheblichen Einfluß auf das Wachstum und spielt bei der Toxinbildung gar keine Rolle.

Zusammenfassend weise ich bezüglich des *Wachstums* nochmals darauf hin, daß, von Cystin abgesehen, bei uns Asparagin die besten Ergebnisse lieferte. Wenn wir die Beobachtungen anderer Autoren, daß Glykokoll und Glutaminsäure das Wachstum der Diphtheriebacillen sehr stark fördern, mit hinzunehmen, so wird deutlich, daß es sich vor allem um die *einfach gebauten, von der Essig-, Propion- oder Bernsteinsäure abgeleiteten Aminosäuren handelt.* Ja, es läßt sich sogar sagen, daß die Anwesenheit *mindestens einer niedrigen Aminosäure* Vorbedingung für ein gutes Wachstum ist. Nach allgemeiner Erfahrung begünstigen die komplizierter gebauten Aminosäuren das Wachstum nicht, wenn man sich auch nach Art des chemischen Baues (Tryptophan, Tyrosin) vorstellen könnte, daß sie durch Abspaltung einfacher Aminosäuren gut verwendet werden könnten. Für die Toxinbildung war in unserem Fall gutes Wachstum der Kultur und die Anwesenheit von Cystin Vorbedingung.

Im *zweiten Versuch* wurden an Hand des gleichen Stammes 6679 nochmals insgesamt 10 Stoffe auf ihre Eignung als Stickstoff-, Kohlenstoff- und — wie das Taurin — als Schwefelquelle geprüft. Es wurden folgende Zusätze gemacht:

I.	Milchsaures Ammonium . . .	0,05%
II.	Bernsteinsaures Ammonium .	0,05%
III.	Hippursäure	0,1%
IV.	Taurin	0,05%
V.	Harnstoff	0,015%
VI.	Trimethylaminchlorhydrat . .	0,05%
VII.	Glykose	0,05%
VIII.	Glycerin	0,05%
IX.	Asparagin	0,3%
X.	Cystin	0,0125%

Die Konzentrationen sind außer beim Asparagin und Cystin, wo wir uns nach den Angaben anderer Autoren richteten, so gewählt, daß überall ungefähr der gleiche Stickstoffgehalt der Nährlösung gegeben war. Als Grundlage diente wieder die schon beim vorigen Versuch angegebene Salzlösung. Auch die Technik war die gleiche.

Tab. 6 berichtet über das Wachstum auf diesen Nährböden.

Tabelle 6. *Wachstum.*

Lösung . .	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
„ I	·	·	·	·	·	·	·	·	+ v	·
„ II	·	·	·	(+)	·	·	·	·	+	+ v
„ III	·	·	·	·	·	·	·	·	?	(+)
„ IV	·	·	·	·	·	·	·	·	?	·
„ V	·	·	·	·	·	·	·	·	+	++
„ VI	·	·	·	·	·	·	·	·	?	·
„ VII	·	·	·	·	·	·	·	·	(+)	+
„ VIII	·	·	·	·	·	·	·	·	(+)	·
„ IX	·	+ v	(+)	+ v	?	?	+ v	(+)	+	++
„ X	·	++	(+)	(+)	+	·	(+)	(+)	++	(+)

Es bedeutet: + v = deutliches Wachstum, Nährboden verunreinigt; im übrigen siehe Tab. 5.

Im ganzen fiel dieser Versuch nicht so befriedigend aus wie der vorige, vor allem deshalb, weil die Reihe mit Asparaginzusatz bedeutend mehr Versager aufwies.

Der Versuch litt darunter, daß bei der verhältnismäßig großen Anzahl von 100 Kölbchen das verimpfte Bakterienmaterial zu knapp war. Eine Anzahl von vorbereiteten Agarplatten mußte nämlich wegen Verunreinigung ausscheiden. Wir waren deshalb bei der Verimpfung gezwungen, sparsamer vorzugehen, als uns an sich zu einem genügenden Anwachsen erforderlich schien. Darüber hinaus ließ es sich, wie das Ergebnis zeigt, nicht vermeiden, daß dennoch einzelne Kölbchen verunreinigt wurden. Es wird anderseits gerade durch das Hervortreten der Asparagin- und Cystinreihe in diesem Versuch deutlich, daß schon die 1. Passage ein ziemlich klares Urteil über die Güte irgendeines Stoffes bezüglich des Bakterienwachstums zuläßt. Im einzelnen ist noch folgendes bemerkenswert: Asparagin und Cystin erweisen sich allen anderen Stoffen gegenüber wieder als einwandfrei überlegen. Am besten wirkt sich das Zusammentreffen beider Aminosäuren aus. Besonders deutliches Wachstum findet sich ferner dort, wo Asparagin oder Cystin jeweils mit bernsteinsaurem Ammonium, Harnstoff und Glykose zusammentrifft. Weniger günstig wirkt sich schon der Zusatz von Hippursäure und Taurin aus. Des weiteren ist interessant, daß in der Kombination von bernsteinsaurem Ammonium mit Taurin Vermehrung stattgefunden hat. Anscheinend kann der Schwefel also auch in Form der Sulfogruppe verwendet werden. Milchsaures Ammonium und Trimethylaminchlorhydrat haben vollständig versagt.

Bezüglich der *Toxinprüfungen* ist zunächst zu sagen, daß sie natürlich nur mit nicht verunreinigten Kulturen vorgenommen wurden. Von diesen 5 nicht geprüften Kulturen abgesehen, war in folgenden 4 Fällen nachweislich Toxin gebildet worden. Dabei trat eine Reaktion nur bei der Dosis von 0,1 ccm auf, während die Verdünnungen von 0,01 und 0,001 ccm keine Entzündungserscheinungen verursachten.

V/X (Cystin-Harnstoff) . . . . . I + r
IX/X („ -Asparagin) . . . . . N!
X/II („ -bernsteinsaures Ammonium) . . . . I + n
X/IX („ -Asparagin) . . . . . I + R

Darin bedeuten:

r = schwache Rötung,
R = starke Rötung,
I = starke Infiltration,
n = geringe Nekrose,
N = starke Nekrose,
N! = sehr starke Nekrose.

Das *Wachstum* blieb also ohne Asparagin oder Cystin so gut wie immer aus. Wachstumfördernd wirkte in Gegenwart eines dieser beiden Stoffe bernsteinsaures Ammonium, Harnstoff und Glykose.

Die Toxinbildung war wie im vorigen Versuch an die Anwesenheit von Cystin gebunden, und zwar war sie am besten in der Kombination von Cystin und Asparagin. Ferner lieferten Toxin das Zusammentreffen von Cystin mit Harnstoff, bzw. Cystin mit bernsteinsaurem Ammonium.

Der nächste Versuch sollte die bisher gewonnenen Erfahrungen an einer größeren Anzahl von Stämmen praktisch auswerten. Bei der Zusammenstellung der verschiedenen Nährböden ließen wir uns insbesondere von dem Wert der einzelnen Stoffe für die Toxinbildung bestimmen, da der Leitgedanke unserer Arbeiten letzten Endes die Frage nach dem Diphtherietoxin ist. Aus diesem Grund ließen wir auch das Tryptophan weiterhin unberücksichtigt, obwohl es im ersten Versuch das Wachstum gefördert hatte. Vielmehr gingen wir von den die Giftbildung begünstigenden Nährböden des letzten Versuches aus, wobei wir darüber hinaus noch den Traubenzucker mit hinzunahmen, da ihm eine günstige Wirkung auf die Toxinbildung zugeschrieben wird. Außer beim Cystin, von dem wir jetzt mehr nahmen, behielten wir auch die alten Konzentrationen bei. Insgesamt ergaben sich 4 Nährböden, deren Grundlage wieder die schon vorher erwähnte Salzlösung war. Folgende Zusätze wurden gemacht:

I. Cystin 0,05%, Asparagin 0,3%,
II. „ 0,05%, bernsteinsaures Ammonium 0,05%,
III. „ 0,05%, Asparagin 0,3%, Glykose 0,05%,
IV. „ 0,05%, Harnstoff 0,015%.

Zunächst wurden 10 Stämme von Patienten mit toxischer Diphtherie untersucht, die im Jahre 1930 isoliert worden waren. Darunter befand sich auch der schon vorher benutzte Stamm 6679. Da uns nach dem etwas mißglückten letzten Versuch die vorher geübte Überimpfung mit der Platinöse zu unsicher und zu ungleichmäßig erschien, verfuhren wir jetzt folgendermaßen: Wir brachten die gereinigten Stämme bei der letzten Passage vor der Impfung der Nährböden statt auf Agarplatten, jetzt für 48 Stunden auf Schrägagarröhrchen. Diese spülten wir nach Ablauf der Frist mit 1 ccm der Salzlösung ab, wirbelten die Röhrchen dann während einiger Sekunden kräftig auf und erhielten so eine dichte Bakterienaufschwemmung. Von dieser übertrugen wir 2—3 Trop-

fen in die einzelnen Erlenmeyerkölbchen. Es ließ sich so eine ziemlich gleichmäßige Einsaat erzielen. Tab. 7 gibt das Protokoll über das Wachstum der Stämme.

Tabelle 7. *Wachstum.*

Stamm-Nr.	6679	7508	11733	10122	10910	11641	7724	11843	8548	14448
Lösung I	+++	+	++	+++	+	+++	(+)	+	+	+++
„ II	++	+	++	+++	+	+++	·	+	+	+
„ III	++++	+++	+++	++++	++	++++	+ +	++	+	+++
„ IV	+	+	+	++	+	+	(+)	+	++	+

Das Ergebnis erscheint recht befriedigend. Die Kontrolle auf Löffler-Platten ergab in allen Fällen Reinkulturen von Diphtheriebacillen. Kein Stamm hat vollständig versagt, wenn wir auch deutliche Unterschiede im Wachstum feststellen müssen. Das üppigste Wachstum findet sich in Reihe III mit Cystin, Asparagin und Glykose. Asparagin selbst scheint hier etwas besser zu sein als bernsteinsaures Ammonium, während Harnstoff ziemlich stark abfällt. Dieses Ergebnis entspricht etwa den Erwartungen. Recht interessant war die *Toxinprüfung*. Hier hatte nicht, wie man doch erwarten sollte, die Kombination von Cystin mit Asparagin und Glykose die größte Giftmenge geliefert, sondern die Verbindung von Cystin mit bernsteinsaurem Ammonium. Cystin mit Asparagin allein oder mit Harnstoff blieb in dieser Serie sogar gänzlich unproduktiv. Im übrigen ist die Toxinbildung auf nur 3 Stämme beschränkt, die gleichzeitig auch ein besonders üppiges Wachstum gezeigt haben. Das Prüfungsergebnis ist folgendes:

Stamm Nr. 6679 in Lösung II . . . . N
„ „ 10122 „ „ II . . . . S
„ „ 10122 „ „ III . . . . I + r
„ „ 11641 „ „ II . . . . N
„ „ 11641 „ „ III . . . . I + n

S bedeutet großer Schorf; im übrigen siehe oben.

Diese Reaktionen erfolgten nur bei der Dosis von 0,1 ccm. Die 10- bzw. 100fachen Verdünnungen ergaben wesentlich geringere oder gar keine Hautreaktionen.

Der folgende Versuch war im Prinzip genau gleich angeordnet wie der eben beschriebene. Nur handelte es sich jetzt darum, das Wachstum von 10 Diphtheriestämmen zu beobachten, die von Patienten mit gewöhnlichen Rachenerscheinungen isoliert waren. Die Kulturen stammten zur Hälfte aus den Jahren 1930—1931, die übrigen waren ganz frisch isoliert. Die Vorbehandlung der Stämme war die gleiche wie oben beschrieben. Tab. 8 berichtet zunächst über das Wachstum dieser Stämme.

Tabelle 8. *Wachstum.*

Stamm Nr.	22	60	5532	98	7205	13811	1902	22618	7308	2393b
Lösung I	+	++	(+)	+++	++	++	++	++	++	++
„ II	+	+++	(+)	+++	++	++	++	+++	+++	+++
„ III	+	++++	+	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
„ IV	+	+	(+)	(+)	+	(+)	+	+	+	+

Wie die Tabelle zeigt, erzielten wir auch in diesem Fall ein recht gutes Wachstum. Kontrollen auf Löffler-Platten bewiesen die Reinheit der Kulturen. Am wenigsten bewährte sich in Reihe IV die Verbindung von Cystin mit Harnstoff. Wie beim vorigen Versuch erwies sich auch hier das Zusammentreffen von Cystin, Asparagin und Glykose als am besten geeignet für das Wachstum. Allerdings steht diesem Nährboden die Verbindung von Cystin mit Asparagin bzw. bernsteinsaurem Ammonium ohne Glykose nur wenig nach. Andererseits ergeben sich wieder deutliche Unterschiede in dem Verhalten der einzelnen Stämme. Stämmen mit üppigem Wachstum stehen solche gegenüber, die sich nur spärlich vermehrt haben. Bezüglich unserer Technik zeigt übrigens ein Vergleich der Reihen I—III mit der vierten Reihe wiederum ziemlich deutlich, daß das erzielte Wachstum auch in den ersten Passagen unbedingt von den zugesetzten organischen Verbindungen abhängig ist. Die Toxinprüfungen ergaben folgendes: Mit Cystin und Harnstoff allein konnte keine irgendwie nachweisbare Toxinmenge gewonnen werden. Abweichend vom letzten Versuch dagegen produzierten hier einige Stämme auch auf Cystin-Asparaginnährböden Toxin. Die größte Toxinmenge scheint auch diesmal wieder vom zweiten Nährboden geliefert worden zu sein. Auch hier hatte also der Traubenzucker bei der Toxinbildung keine besonders hervorragende Rolle gespielt. Im einzelnen lieferte die Toxinprüfung folgendes Resultat (Injektionsdosis = 0,1 ccm):

Stamm	Nr.	60	in	Lösung	I . . .	I + n
„	„	7205	„	„	I . . .	N
„	„	7205	„	„	II . . .	N
„	„	7205	„	„	III . . .	I + R
„	„	1902	„	„	I . . .	I + R
„	„	1902	„	„	II . . .	N
„	„	1902	„	„	III . . .	N
„	„	22618	„	„	II . . .	I + R
„	„	22618	„	„	III . . .	N
„	„	2393b	„	„	I . . .	I + R
„	„	2393b	„	„	II . . .	N

Für das *Wachstum* ergibt sich aus diesen beiden letzten Versuchen, daß *neben Cystin und Asparagin auch bernsteinsaures Ammonium und Glykose sehr günstig* wirken. Mit diesen Stoffen konnte ein mehr oder weniger gutes Wachstum bei allen Stämmen erzielt werden.

Die *Toxinbildung* war am stärksten bei *Cystin mit bernsteinsaurem Ammonium*, in zweiter Linie folgten *Asparagin und Glykose*. Die Toxinbildung war jeweils auf 3 bzw. 5 Stämme mit relativ gutem Wachstum beschränkt.

Wenn wir nun zum Schluß die ausgeführten Versuche zusammenfassen, so ist zunächst zu sagen, daß wir ihre Bedeutung besonders darin sehen, daß *alle untersuchten Stämme auf synthetischen Nährböden zum Wachstum gebracht* werden konnten. Gewiß, auch dieses Ergebnis muß so lange unter Vorbehalt aufgenommen werden, als nicht der Nachweis erbracht ist, daß sich diese Nährböden in einer langen Reihe von Passagen bei allen Stämmen bewähren. Ein derartiger Nährboden müßte nach unseren Untersuchungen etwa enthalten:

Na_2SO_4	1,0 g
$MgCl_2$	0,01 g
KH_2PO_4	0,045 g
K_2HPO_4	0,5 g
Natriumacetat	1,0 g
Cystin	0,05 g
Asparagin	0,3 g
Bernsteinsaures Ammonium	0,05 g
Glykose	0,05 g
Aqua bidest.	ad 100,0 ccm

Alle diese Stoffe sind insbesondere dann von Bedeutung, wenn es darauf ankommt, üppiges Wachstum zu erzielen. Wahrscheinlich spielen sie auch für die Toxinbildung eine Rolle. Betreffs des Traubenzuckers ist nochmals zu betonen, daß wir in Übereinstimmung mit *Braun* nur einen Einfluß auf die Vermehrung, nicht dagegen auf die Toxinbildung sahen, während *Maver* das Gegenteil beobachtete. Von einem Zusatz von Glykokoll können wir uns ebenfalls im Gegensatz zu *Maver* nichts versprechen. Worauf die Unterschiede zurückzuführen sind, ist noch zu klären. Im übrigen soll nochmals ausdrücklich betont werden, daß die *Toxinbildung* bei uns immer *nur in Gegenwart* von *Cystin* erfolgte. Vielleicht hängt dies damit zusammen, daß das Cystin nicht nur als Stickstoffquelle eine Rolle spielt, sondern daß es seine Bedeutung vor allem seiner Eigenschaft als Oxydationsfaktor verdankt, die auf dem Gehalt und der Bindungsart seiner zwei Schwefelatome beruht.

Eine einfache Beziehung zwischen den morphologischen Erscheinungsformen der Diphtheriebacillen (abnorme Gestalt, Größe, fehlende Polkörperchen usw.) bzw. ihren Wachstumserscheinungen in den synthetischen Kulturmedien einerseits und den Ernährungsbedingungen andererseits konnten wir in unseren Versuchen nicht feststellen; wir haben infolgedessen die sehr interessanten Variationen der morphologischen Eigenschaften der Diphtheriebacillen zunächst nicht weiter verfolgt. Auch ist noch zu klären, wieso es manchmal zu diffus trübem und ein

anderes Mal zu grobflockigem Wachstum kommt. Wahrscheinlich hängt dies, wie die verschiedene Wachstumsintensität, teils von Eigenschaften der einzelnen Stämme, teils möglicherweise von der Zusammensetzung des Nährbodens ab.

Zusammenfassung.

1. In Versuchen von *Hottinger* und *Toepfer* konnte von 10 „gewöhnlichen" und 10 „toxischen" Diphtheriestämmen die Mehrzahl auf synthetischen Nährböden nach *Braun* zur Vermehrung gebracht werden. Bei einzelnen Stämmen wurde auch Toxinbildung erzielt. Durch Anreicherung der synthetischen Nährmedien mit Pepton bzw. hydrolysiertem Pepton war in allen Fällen üppiges Wachstum und sehr viel bessere Toxinbildung zu erreichen.

2. Deshalb wurde im Anschluß an diese Versuche der Einfluß einzelner Aminosäuren auf Wachstum und Toxinbildung geprüft. Am günstigsten wirkten Zusätze von Asparagin und Cystin auf das Wachstum. Weniger gut wirkten Arginin und Trypophan. Glykokoll versagte in unseren Versuchen.

Die Toxinbildung erfolgte überhaupt nur in cystinhaltigen Nährböden.

3. Andere organische Stickstoffquellen wurden nun mit Cystin bzw. Asparagin kombiniert, und ihr Einfluß auf Wachstum und Toxinbildung geprüft. Wachstum erfolgte mit einer Ausnahme (bernsteinsaures Ammonium-Taurin) nur in Kombination mit Asparagin oder Cystin. Hier wirkten sich gut aus: Bernsteinsaures Ammonium und Harnstoff. Auch Zusatz von Glykose schien das Wachstum zu fördern.

Toxinbildung erfolgte wiederum nur in Gegenwart von Cystin.

4. Danach ist Vorbedingung für gutes Wachstum die Anwesenheit von 1—2 einfach gebauten Aminosäuren. Komplizièrtere Aminosäuren wie auch andere komplizierte organische Stickstoffquellen scheint der Diphtheriebacillus nicht verwenden zu können.

5. Wir verwerteten diese Erkenntnisse und verglichen nun an Hand von 20 verschiedenen Diphtheriestämmen Wachstumsintensität und Toxinbildung auf 4 optimalen Nährgemischen. Dabei gelang es, sämtliche Stämme zum Wachstum zu bringen. Toxinbildung erfolgte wiederum nur in Gegenwart von Cystin. Glykose förderte wohl das Wachstum, aber nicht die Toxinbildung.

6. Eindeutige Unterschiede zwischen Diphtheriestämmen von Patienten mit banaler Rachendiphtherie und solchen von malignen Erkrankungsfällen wurden nicht gefunden.

Literaturverzeichnis.

Braun, Allgemeines über den Verwendungsstoffwechsel pathogener Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **93**, H. 1, 4 (1924) — Einige Ergebnisse des Studiums des Verwendungsstoffwechsels der Bakterien. Krkh.forsch. **1925**, H. 3 — Neuere

Untersuchungen über Diphtheriebacillen. Münch. med. Wschr. **1928**, 457 — Methoden zur Untersuchung des Verwendungsstoffwechsels pathogener Bakterien. Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. XII, Teillief. 332 (1930). — *Braun-Cahn-Bronner*, Über die synthetischen Fähigkeiten pathogener Bakterien und ihr biologisches Verhalten unter einfachen Ernährungsbedingungen. I. Mitt.: Die Nahrungsbedürfnisse des Paratyphus B-Bacillus. II. Mitt.: Die synthetischen Fähigkeiten verschiedener Bakterienarten. III. Mitt.: Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entbehrlichkeit oder Unentbehrlichkeit des Sauerstoffs. Zbl. Bakter. I Orig. **86**, H. 1, 3, 5 (1921) — Über den Verwendungsstoffwechsel pathogener Bakterien. Klin. Wschr. **1922**, H. 37. — *Braun-Hofmeier*, Über den Verwendungsstoffwechsel der Diphtheriebacillen. Klin. Wschr. **1927**, H. 15. — *Braun-Mündel*, Über die Bedeutung des Cystins für die Züchtung der Diphtheriebacillen. Zbl. Bakter. I Orig. **103** (1927) — Zur Ernährungsphysiologie der Diphtheriebacillen. I. Die Nahrungsbedürfnisse der Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden in quantitativer Hinsicht. Zbl. Bakter. I Orig. **112** (1929). — *Braun-Mündel-Hofmeier*, II. Die Nahrungsbedürfnisse der Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden in qualitativer Hinsicht. Zbl. Bakter. I Orig. **113** (1929). — *Davis, L.*, u. *N. Ferry*, Studies on Diphtheria Toxin. II. The Rôle of the Amino Acids in the Metabolism of Bacterium Diphtheriae. J. Bacter. **4**, 217 (1919). — *Dernby* u. *Walbum*, Studien über die Bildung des Diphtherietoxins. Biochem. Z. **138**, 505 (1923). — *Fraenkel*, Beiträge zur Kenntnis des Bakterienwachstums auf eiweißfreien Nährlösungen. Hyg. Rdsch. **4**, 769 (1894). — *Galimard, J.*, u. *L. Lacomme*, Les acides aminés comme nouveaux milieux de culture chimiquement définis pour l'étude des microbes. J. Physiol. et Path. gén. **9**, 481 (1907). — *Gibbs, Ch.*, u. *L. F. Rettger*, Some Factors governing the Production of Diphtheria Toxin in Artificial Culture Media. J. of Immun. **13**, 323 (1927). — *Gins*, Diphtherie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann. 3. Aufl. **5**, 451. — *v. Gröer*, Diphtherietoxinstudien. I/II. Biochem. Z. **138**, 13 (1923). — *Guinochet*, Contribution à l'étude de la Toxine du Bacille de la Diphtherie (1). C. r. Soc. Biol. Paris **4**, 480 (1892). — *Hadley, P. B.*, The Growth and Toxin Production of Bacterium Diphtheriae upon Protein-free Media. J. inf. Dis. Suppl. **3**, 95 (1907). — *Hofmeier*, Individualismus bei pathogenen Bakterien. Mschr. Kinderheilk. **31**, 446 (1926). — *Lindemann*, Das Problem der toxischen Diphtherie. I. Mitt.: Beitrag zur Giftbildung von Diphtheriebacillen verschiedener Herkunft in synthetischen Nährböden. Z. Hyg. **113**, H. 2; 3 (1932). — *Maver, M. E.*, The Growth and Toxin Production of Coryne-Bacterium Diphtheriae in Synthetic Mediums. J. inf. Dis. **47**, 384 (1930) — The Chemistry of Diphtheria Toxin Produced in Synthetic Mediums. J. inf. Dis. **49**, 1 (1931) — The Attenuation of the Diphtheria Bacillus in Synthetic Mediums. J. inf. Dis. **49**, 9 (1931). — *Pick* u. *Silberstein*, Biochemie der Antigene und Antikörper. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann. 3. Aufl. **2**, 317. — *Robinson* u. *Rettger*, The Part played by Protein-free Digestion Products and by Meat Infusion in Diphtheria Toxin Production. J. med. Res. **36**, 357 (1917). — *Uschinsky*, Über eine eiweißfreie Nährlösung für pathogene Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **14**, 316 (1893) — Über Diphtheriekulturen auf eiweißfreien Nährlösungen. Zbl. Bakter. I Orig. **21**, 146 (1897). — *Wadsworth* u. *Wheeler*, The Attenuation and Toxin Production of the Diphtheria Bacillus. J. inf. Dis. **42**, 179 (1928). — *Walbum*, Toxine und Antitoxine. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann. 3. Aufl. **2**, 513.

Düsseldorf, Kinder- und Infektionsklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Med. Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Das Problem der toxischen Diphtherie.

IV. Mitteilung.

Weitere Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Toxinbildungsvermögens von Diphtheriebacillen durch Passagen auf verschiedenen Serumnährböden.

Von

Erich Simon.

Mit 2 Textabbildungen.

Mit dem veränderten Ablauf der Diphtherieepidemie, die sich in den letzten Jahren neben dem Ansteigen der Erkrankungsziffer vor allem im Auftreten von malignen Fällen äußert, wurden erneut Probleme aufgeworfen, wie sie schon vor und bei der Einführung des Diphtherieheilserums zur Diskussion standen. Eine große Anzahl von in- und ausländischen Autoren versuchte von den verschiedensten Gesichtspunkten aus das Problem der toxischen Diphtherie theoretisch und experimentell zu klären.

An der Düsseldorfer Infektionsklinik, an der in den letzten 3 Jahren eine große Anzahl maligner Fälle zur Beobachtung kam, versuchten *Lindemann*, *Heissen*, *Grüneberg* u. a. der Frage nach der Ursache der toxischen Diphtherie durch experimentelle Untersuchungen über die biologischen Eigenschaften der Diphtheriebacillen näherzukommen. *Lindemann* untersuchte, ob zwischen „toxischen" und „nicht-toxischen" Diphtheriestämmen Unterschiede betreffs der Giftproduktion bei gleichen Wachstumsbedingungen beständen; *Heissen* prüfte die gleichen Stämme auf Virulenzunterschiede. In beiden Arbeiten konnten aber nur geringe Unterschiede festgestellt werden. Auf jeden Fall genügten die Ergebnisse nicht, um das Wesen der toxischen Diphtherie durch besonders charakteristische Eigenschaften bestimmter Diphtheriestämme zu erklären.

Die Experimente *Grünebergs* wurden im Anschluß an die Arbeit *Koschates* ausgeführt. Die Annahme, daß konstitutionelle Faktoren des Menschen für den jeweiligen Verlauf der Diphtherie verantwortlich

zu machen sind, überträgt *Koschate* derart auf seine Experimente, daß er die Ernährungsbedingungen für die toxinbildenden Diphtheriebacillen untersucht. Er züchtete einen bekannten Diphtheriestamm auf verschiedenen Serumplatten, die jeweils Serum eines Patienten mit toxischer Diphtherie oder mit gewöhnlicher Diphtherie enthielten oder mit Serum von Bacillenträgern hergestellt wurden. Er prüfte dann vergleichend das makroskopische, mikroskopische Wachstum auf diesen Nährböden und die Toxinbildung in Bouillon nach Passage über diese verschiedenen Nährmedien. *Koschate glaubte, durch solche Passagen auf Serumplatten von Patienten mit toxischer Diphtherie besondere Wachstumsformen und besonders intensive Toxinbildung zu erzielen.*

Die Untersuchungen *Grünebergs* konnten allerdings die auffallenden Resultate *Koschates* nicht in vollem Umfange bestätigen.

Grüneberg prüfte 6 verschiedene Diphtheriestämme, welche auf 4 verschiedenen Nährböden gezüchtet wurden, auf ihre Unterschiede bezüglich ihres morphologischen Wachstums und ihrer Toxinbildung. Erweiterte *Grüneberg* die Versuche *Koschates* dadurch, daß er mehrere Diphtheriestämme den veränderten Ernährungsbedingungen aussetzte, so kam mir auf Anregung von Dozent Dr. *Hottinger* die Aufgabe zu, die Versuche *Koschates* nochmals zu prüfen, indem einerseits die Nährmedien weiterhin variiert, andererseits einige weitere, uns bekannte Diphtheriestämme verschiedener Herkunft einbezogen werden sollten. Wir ersetzten wie *Grüneberg* den gewöhnlichen Löfflerschen Nährboden durch Serumplatten von Patienten, die an toxischer bzw. einfacher Diphtherie erkrankt waren. Zum Teil verwendeten wir auch Serum von Gesunden und von Bacillenträgern. Außerdem wurde je ein Nährboden mit Hämostix (antitoxinfreies Pferde-Leer-Serum) und mit einem phenolfreien, antitoxinhaltigen Pferdeserum hergestellt. Auf diese verschiedenen Nährsubstrate wurden 9 uns bezüglich ihres Toxinbildungsvermögens wohlbekannte Diphtheriestämme überimpft. Es handelte sich um einen Bacillenträgerstamm (Nr. 1), um 4 Stämme, die aus Rachenabstrichen von Patienten mit einfacher Diphtherie (Nr. 2—5) und um 4 Stämme, die von Patienten mit toxischer Diphtherie (Nr. 6—9) isoliert worden waren. Zur Herstellung der Serumplatten für die Passagen wurden verwendet:

a) Hammelserum,
b) Serum von gesunden Menschen,
c) Serum eines gesunden, erwachsenen Bacillenträgers,
d) mehrere Sera von an einfacher Diphtherie erkrankten Patienten,
e) mehrere Sera von an toxischer Diphtherie erkrankten Patienten,
f) phenolfreies, antitoxinhaltiges Pferdeserum,
g) Hämostix (phenolfreies, antitoxinfreies Pferdeserum).

Tab. 1 gibt eine Zusammenstellung der von uns verwendeten Nährmedien und Diphtheriestämme.

Tabelle 1. *Versuchsanordnung.*

Serumplatten mit	Beimpfung mit		
	Bacillenträger-stamm Nr. 1	einfacher Diphtherie-Stamm Nr. 2—5	toxischer Diphtherie-Stamm Nr. 5—9
Hammelserum	1	2—5	6—9
Antitoxinhaltiges Pferdeserum	1	2—5	6—9
Hämostix	1	2—5	6—9
Serum von gesunden Menschen	1	2—5	6—9
Serum eines Bacillenträgers	1	2—5	6—9
3 Sera von einfacher Diphtherie	1	2—5	6—9
3 Sera von toxischer Diphtherie	1	2 u. 3	6 u. 7
3 Sera von toxischer Diphtherie	—	4 u. 5	8 u. 9

Die 9 Stämme wurden je 24 Stunden auf den verschiedenen Platten bebrütet und ihr Wachstum makroskopisch und mikroskopisch kontrolliert. Dann erfolgte die Überimpfung auf Bouillon. Das makroskopische Wachstum aller Stämme war auf allen Platten gut, jedoch etwas üppiger auf denen, die Menschenserum enthielten. In den mikroskopischen Präparaten konnten wir ebensowenig wie *Grüneberg* eine eindeutige Abhängigkeit der Bacillenform und Polkörperchenbildung vom gewählten Nährboden feststellen.

Nach 48stündigem Aufenthalt im Brutschrank wurden die Bouillonkulturen mit Toluol überschichtet und im Eisschrank aufbewahrt. An diesen so vorbehandelten Kulturen wurde nach 2 Tagen die Sterilitäts-

Tabelle 2. *Ausfall der Toxinauswertung nach Passage über verschiedene Nährböden.*

Passage über Seren		Bacillenträger 1	Einfache Diphtherie 2	3	4	5	Toxische Diphtherie 6	7	8	9
Löffler		—	+	(+)	+	+	(+)	++	+	++
Antitoxinhaltiges Pferdeserum		—	++	+	+	+	(+)	+	++	++
Hämostix (antitoxinfreies Pferdeserum)		—	(+)	(+)	+	+	—	+	+	(+)
Normalserum (gesunder Erwachsener)		—	++	+	++	++	(+)	+	+	++
Serum v. Bacillenträger		—	(+)	+	+	+	(+)	++	+	++
Seren von Patienten mit toxischer Diphtherie	a)	—	(+)	(+)	·	·	(+)	+	·	·
	b)	—	+	+	·	·	+	++	·	·
	c)	—	+	+	·	·	(+)	+	·	·
	d)	·	·	·	+	(+)	·	·	(+)	+
	e)	·	·	·	(+)	+	·	·	++	+
	f)	·	·	·	+	+	·	·	+	+
Seren von Patienten mit einfach. Diphtherie	g)	—	++	+	++	++	(+)	++	++	·
	h)	—	+	+	++	+	·	+	+	+
	i)	—	+	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	+

probe ausgeführt und bei positivem Ausfall nach 5—6 Tagen, während derer die Bouillon dauernd auf Eis aufbewahrt wurde, die Toxinauswertung am Meerschweinchen angeschlossen. Wir brauchten insgesamt 98 Meerschweinchen, denen wir das Toxin in die enthaarte Bauchhaut intracutan in einer Menge von 0,01—0,0001 injizierten. Die Reaktion wurde an den 4 darauffolgenden Tagen abgelesen und nach dem Schema von *Neumann* notiert. Von den 98 Meerschweinchen gingen 5 zugrunde; nur in einem Falle konnten wir einen Anhaltspunkt für einen Toxintod finden. In den 4 übrigen Fällen waren Pneumonien die Todesursache.

In Tab. 2 ist der Ausfall der Toxinauswertung aller 9 Stämme nach Passage über die verschiedenen Nährmedien zusammengestellt. Dabei wurde die 4-Tage-Ablesung der Cutanreaktionen (0,01 ccm) zusammengefaßt und nach folgenden 4 Graden notiert:

— = keine Cutanreaktion;
(+) = mäßige Cutanreaktion (Infiltrate);
\+ = gute Cutanreaktion (Nekrosen);
++ = heftige Cutanreaktion (ausgedehnte Nekrosen mit starker Schorfbildung).

Die ganze Reihe unserer Versuche stellen wir außerdem in graphischen Kurven dar, um so noch einen besseren Überblick über die Reaktionsstärke der einzelnen Stämme nach ihrer Passage über die verschiedenen Nährböden zu erhalten.

In Abb. 1 und 2 sind die Impfreaktionen der 8 Stämme nach Passage über 11 verschiedene Serumplatten kurvenmäßig eingezeichnet. Die Cutanreaktion (0,01 ccm), gestaffelt nach den Graden:

i = kleines Infiltrat;
i + r = kleines Infiltrat und geringe Rötung;
J + r = großes Infiltrat mit Rötung;
n + s = kleine Nekrose mit kleinem Schorf;
N + S = große Nekrose mit großem Schorf

wurde dabei auf die Ordinate, die Seren, die zu den verschiedenen Platten verwendet wurden, auf der Abszisse eingetragen. In Abb. 1 sind die Stämme 2—5 von Patienten mit einfacher Diphtherie, in Abb. 2 die Stämme 6—9 von Patienten mit toxischer Diphtherie registriert.

Der Bacillenträgerstamm (Nr. 1) hat trotz guten Wachstums auf allen Serumplatten nie Toxin gebildet.

Aus den Tabellen und Abbildungen ergibt sich folgendes:

Bei den 4 „gewöhnlichen" Löffler-Stämmen ist folgendes Verhalten zu beobachten: Stamm 4 und 5 zeigen einen ziemlich gleichmäßigen Verlauf, sehr gute Toxinbildung nach Passage über Normal- und Bacillenträgerplatten, weniger gute nach Passage über Serumplatten von toxischer Diphtherie, gute nach Passage über 2 Serumplatten von einfacher Diphtherie. Auffällig ist bei beiden Stämmen die geringe Cutanreaktion nach Wachstum auf der Serumplatte I (einfache Di-

phtherie). Die Kurve von Stamm 3 liegt im ganzen sehr tief, die Kurve von Stamm 2 zeigt den unregelmäßigsten Verlauf. Bei beiden ist die Toxinbildung nach dem Wachstum auf Serumplatten von toxischen Erkrankungsfällen eine schlechtere als auf gewöhnlichem Diphtherieserum.

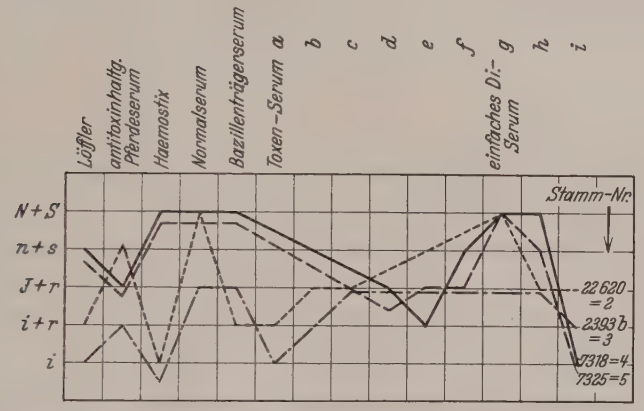


Abb. 1. Darstellung der Toxinbildungsfähigkeit von 4 Diphtheriestämmen in Bouillon nach Passagen über verschiedene Serumplatten. Die Stämme wurden von Patienten mit unkomplizierter, einfacher Diphtherie isoliert.

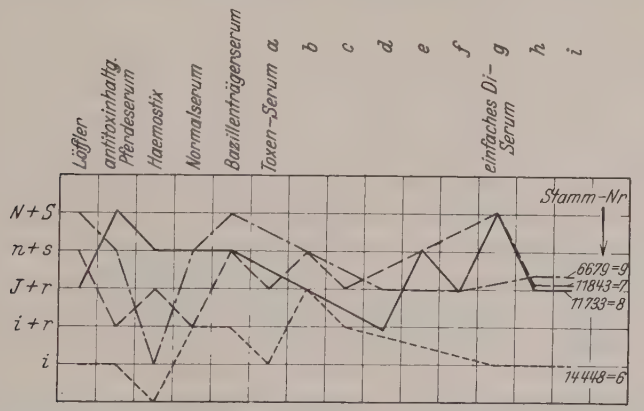


Abb. 2. Darstellung der Toxinbildungsfähigkeit von 4 Diphtheriestämmen in Bouillon nach Passagen über verschiedene Serumplatten. Die Stämme wurden von Patienten mit toxischer Diphtherie isoliert.

Unter den 4 „toxischen" Stämmen liegt die Kurve des Stammes 6 im ganzen sehr tief. Einen ziemlich gleichmäßigen Verlauf um mittlere Werte zeigt die Kurve des Stammes 7. Die Kurven des Stammes 8 und 9 verlaufen wieder ganz unregelmäßig.

Zusammenfassend können wir auf Grund dieser Experimente sagen, daß zwar nach einigen dieser Versuchsreihen das Toxinbildungsvermögen

einzelner Stämme einwandfrei, als kaum zu beeinflussende biologische Eigenschaft dieser Stämme gedeutet werden muß (Stamm 1, 2, 5, 6, 7, 8). Bei diesen Stämmen üben die verschiedenen Serumpassagen nur einen geringen Einfluß auf die Toxinbildungsfähigkeit der Löffler-Bacillen aus. Andererseits aber ist nicht zu verkennen, daß bestimmte Nährböden das Toxinbildungsvermögen verschiedener Stämme mehr oder weniger zu fördern bzw. zu hemmen scheinen (Hämostix, Normalserum, Seren g u. i).

Insofern stimmen wir also mit *Koschate* und *Grüneberg* überein, als auch in unseren Experimenten bei einzelnen Stämmen ein Einfluß der Passagen zu konstatieren ist. Indessen scheint diese Beeinflussung ganz individuell entweder vom einzelnen Nährboden oder vom einzelnen Stamm abhängig zu sein und kann weder in der Art *Koschates* aufgefaßt werden als generelle, die Toxinbildung fördernde Eigenschaft aller „toxischen" Seren, noch in der Weise *Grünebergs* erklärt werden, wonach vielleicht den „gewöhnlichen" Diphtherieseren toxinbildungshemmende Eigenschaften zugeschrieben werden können.

Eine Erklärung für die Fähigkeit einzelner Seren, das Toxinbildungsvermögen der Diphtheriebacillen zu beeinflussen, ist nicht leicht zu geben. Der Antitoxingehalt des Nährbodens scheint weder in negativem noch in positivem Sinne eine Rolle zu spielen. Sonst würde doch die Passage über phenolfreies, antitoxinreiches Diphtherieheilserum die Toxinbildung deutlicher beeinflussen. In zweiter Linie denkt man natürlich an wachstumshemmende Einflüsse. Handelt es sich in der Tat um solche einfache Vorgänge, so muß sich die Hemmung der Toxinbildung auch noch auf andere Art erzielen lassen. Die einfachste Analogie wäre eine Schädigung der Diphtheriebacillen durch geringe Zusätze von Desinfizienzien zum Nährboden.

Wir versuchten deshalb in einer weiteren Versuchsreihe unsere Stämme durch Desinfizienzien so weit in ihrer Lebensfunktion zu schädigen, daß sich gerade noch deutliches Wachstum zeigte, und prüften anschließend daran ihr Toxinbildungsvermögen. Wir wählten Indusin, Chinosol und Salvarsan.

Diese Präparate setzten wir in der Konzentration von 1,0%, 0,5% und 0,1% dem Löffler-Nährboden zu, überimpften auf diese so hergestellten Platten je einen „toxischen" und einen „gewöhnlichen" Diphtheriestamm (Nr. 9 und 5).

Die Einwirkung der 3 Substanzen war ganz verschieden. Die stärkste Wachstumshemmung übte Salvarsan aus, während Chinosol erst in 5facher, Indusin erst in 10facher Konzentration dieselbe Wachstumshemmung auszuüben vermochten. Die Kulturen wurden auf Bouillon weitergeimpft und wuchsen jeweils gleichmäßig gut. Wie in den ersten Versuchen, wurde das in der Bouillon gebildete Toxin am Meerschweinchen ausgewertet.

Tabelle 3. *Einfluß von Passagen über Nährböden mit wachstumshemmenden Zusätzen.*

	Zusatz zum Nährboden %	Grad der Wachstumshemmung		Toxinbildung	
		Stamm 7325 (toxisch)	Stamm 6679 (gewöhnlich)	Stamm 7325 (toxisch)	Stamm 6679 (gewöhnlich)
1. Indusin	0,1	0	0	nicht geprüft	
	0,5	0	0	nicht geprüft	
	1,0	(+)	(+)	+	++
2. Chinosol	0,1	0	0	nicht geprüft	
	0,5	(+)	(+)	(+)	—
	1,0	++	++	nicht geprüft	
3. Salvarsan	0,1	(+)	(+)	(+)	(+)
	0,5	++	++	nicht geprüft	
	1,0	+++	+++	nicht geprüft	

0 = nicht gehemmtes Wachstum; (+) = schwach gehemmtes Wachstum; ++ und +++ = stark gehemmtes Wachstum.

Tab. 3 orientiert über die Resultate. Das Toxinbildungsvermögen der 2 verschiedenen Stämme wurde durch die verschiedenen Desinfizienzien in ganz verschiedener Weise beeinflußt. Es traten bei den im Wachstum etwa gleichmäßig geschädigten Kulturen deutliche Differenzen im Toxinbildungsvermögen auf.

Es kann also ein das Wachstum schädigendes Agens von Stamm zu Stamm das Toxinbildungsvermögen jeweils ganz verschieden beeinflussen. Daraus müssen wir schließen, daß die Toxinbildung nicht in einer einfachen Beziehung zum Wachstum stehen kann, und es liegt nahe anzunehmen, daß gerade diese verschiedene Beeinflußbarkeit durch die wachstumshemmenden Zusätze erst recht auf individuelle Stammeseigenschaften zurückzuführen ist. Die Resultate dieser letzten Untersuchungen fallen also gleichsinnig aus wie unsere ersten Experimente: Unter gewissen, von Stamm zu Stamm verschiedenen Bedingungen läßt sich die Toxinbildungsfähigkeit der Diphtheriebacillen verändern. Vielleicht handelt es sich dabei um Auswirkung von wachstumshemmenden Einflüssen, vielleicht um irgendwelche anderen, die Giftbildung begünstigende Faktoren (exogene, an den Nährboden geknüpfte Bedingungen). Diese können indessen die biologischen, dem Stamm innewohnenden Eigenschaften nicht völlig verändern.

Auf jeden Fall ist es nach unseren Untersuchungen nicht möglich, die Genese der malignen, sog. toxischen Diphtherie auf die Beeinflussung der Diphtheriestämme im Sinne einer größeren Giftbildungsfähigkeit durch bestimmte Nährböden zurückzuführen. So einfache Verhältnisse liegen wohl nicht vor. Das konstitutionelle, familiäre, disponierende Moment für die schwere Diphtherieerkrankung soll damit nicht geleugnet werden. Nur können wir die Beweisführung *Koschates* nicht anerkennen. Einfache „humorale Disposition" scheint unseres Erachtens nicht vorzuliegen.

Zusammenfassung.

1. 9 verschiedene Diphtheriestämme wurden über 11 mit verschiedenen Seren hergestellte Nährböden geführt und anschließend an diese Passage ihr Toxinbildungsvermögen geprüft.

2. Das Toxinbildungsvermögen wird durch diese Passagen in einzelnen Fällen im positiven, in anderen Fällen im negativen Sinne beeinflußt.

3. Neben dem Einfluß der Passage läßt sich für die Toxinbildung die Bedeutung von Stammeseigenschaften nachweisen.

4. Einflüsse des Nährbodens und der Stammeseigenschaften machen sich für die Toxinbildung wechselweise geltend, auch bei Zusätzen verschiedener, das Wachstum hemmender Desinfizienzien.

Literaturverzeichnis.

Grüneberg, Z. Kinderheilk. **52**, 423 (1932). — *Hottinger*, Schweiz. med. Wschr. **1931**, Nr 1, 13 — Über die toxische Diphtherie. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde Dresden, September 1931. — *Koschate*, Klin. Wschr. **10**, 62 (1931). — *Neumann*, Jb. Kinderheilk. **125**, 311 (1929).

Düsseldorf, Kinder- und Infektionsklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Beitrag zur Kenntnis der negativen Phase nach Di-Immunisierung mit Anatoxin.

Von

A. Hottinger und **E. Quack.**

Mit 9 Textabbildungen.

Seitdem *Wright* 1901 den Begriff der negativen Phase geprägt hat, ist die Frage, ob überhaupt und unter welchen Bedingungen nach Einverleiben von Toxinen oder Bakterien in einen Makroorganismus u. a. auch ein Absinken des Antitoxinspiegels im Blute auftritt, immer wieder bearbeitet worden. Speziell interessierte, nach der seit einigen Jahren stark einsetzenden Propagierung der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, die Möglichkeit des Auftretens einer „negativen Phase" nach Einspritzung der Diphtherieimpfstoffe.

Bekannt ist schon seit den neunziger Jahren durch Untersuchungen von *Salomonsen* und *Madsen*, daß bei Immunisierungen von Pferden kurz nach Einführung großer Toxinmengen der Antitoxintiter des Blutes gelegentlich erheblich abfällt. Dieser Beobachtung legte man zunächst keine Bedeutung für den Menschen bei, weil bei der Pferdeimmunisierung Toxindosen verwendet werden, die für den Menschen absolut nicht in Betracht kommen. *Salomonsen* und *Madsen* haben aber damals schon durch Berechnung nachgewiesen, daß die Abnahme des Antitoxins nicht durch einfaches Absättigen des eingeführten Toxins durch Antikörperverbrauch verursacht wird.

Anläßlich der vielen, bereits durchgeführten Diphtherieimmunisierungen hat man wiederholt Erfahrungen machen müssen, die das Auftreten einer negativen Phase wahrscheinlich machen. So geht z. B. aus der Berliner Statistik *Seligmanns* hervor, daß kurze Zeit nach einer einmaligen Impfung mit T.A. doppelt so viel Kinder an Diphtherie erkrankt sind, als gleichaltrige nichtgeimpfte. Ebenso berichtet *Kochmann* von 3 Diphtherieerkrankungsfällen am 1., 6. und 27. Tag nach der Injektion von 0,5 ccm T.A.

Zu dieser Arbeit hat *Opitz* einige Monate später kritisch Stellung genommen. Er glaubt, daß zur Erklärung dieser Vorfälle die Annahme einer negativen Phase

nicht notwendig sei. Er nimmt an, daß im 1. Falle die Infektion schon vor der Injektion stattgefunden habe. Für den 2. und 3. Fall könne die negative Phase nicht angeführt werden, weil die Erkrankung zu lange Zeit nach der Toxinzuführung aufgetreten sei.

Nassau beobachtete unter 40 geimpften Kindern 2 Fälle, die 12 bis 18 Stunden nach der ersten Injektion von 0,5 ccm Anatoxin an Diphtherie erkrankten.

Auch nach Einreibung des Diphtherieschutzimpfstoffes mittels der *Loewenstein*schen Salbe wurden 8—14 Tage nach der 1. Einreibung bzw. nach der 2., mehrere Fälle von Diphtherie beschrieben. Hierbei trat sogar ein Todesfall auf (*Zikowsky*).

Auf der Versammlung Deutscher Kinderärzte in Wiesbaden 1929 gibt *Uffenheimer* die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Diphtherieerkrankung und Diphtherieschutzimpfung zu, nachdem er unter den in Magdeburg geimpften Kindern 2 an absteigendem Croup wenige Tage nach der Schutzimpfung (Zahl der Injektionen ist nicht angegeben) mit T.A.F. sterben sah.

So sehr all diese Fälle für das Vorkommen einer negativen Phase zu sprechen scheinen, sind sichere Anhaltspunkte nur durch quantitatives Verfolgen der Immunitätsreaktion bzw. des Antitoxingehaltes im Serum zu gewinnen.

Eine Reihe von Autoren haben in bestimmten Abständen nach der Injektion des Diphtherietoxins den Antitoxingehalt im Serum nach der *Römer*schen Methode festgestellt. Vor allem sind es *Hamburger* und sein Schüler *Siegel*, die in mehreren Arbeiten ihre Untersuchungsergebnisse über die Frage der negativen Phase zusammengestellt haben. Zunächst konnte *Siegl* feststellen, daß schon kleinste Toxindosen, einfaches Wiederholen der Schick-Reaktion oder Steigern der Schick-Dosis auf das 5—10fache genügen, einen Antitoxinabfall auf $^1/_{10}$ bis $^1/_{50}$ bis $^1/_{100}$ A.E. pro Kubikzentimeter zu bewirken, wenn die Proben zeitlich kurz nacheinander angestellt werden. Die Schicksche Reaktion, die vorher in allen Fällen negativ war, wurde dabei in einigen Fällen positiv. Daß im Verhältnis zu den außerordentlich kleinen Toxinmengen der Antitoxinabfall so groß ist, beweist wiederum, wie seinerzeit die Berechnungen von *Salomonsen* und *Madsen*, daß es sich hierbei nicht einfach um eine Neutralisation des Antigens handeln kann, sondern daß eine „übertriebene biologische Reaktion vorliegt". Die Ergebnisse *Siegls* sind an der hiesigen Infektionsklinik von *Curth* und *Lorenz* durch eine Reihe von Untersuchungen bestätigt worden.

Später untersuchte *Siegl* an Säuglingen (genaue Zahl ist nicht angegeben) den Antitoxinabfall, weil er ihn hier am besten nachweisen zu können glaubte, 1, 2, 4 und 6 Tage nach s. c. Injektion von 0,4 ccm Anatoxin. Er fand in 3 Fällen eine deutliche Abnahme des Antitoxins

im Serum. Nur einmal war die ursprüngliche Höhe nach 8 Tagen wieder erreicht.

Die Resultate *Schönes*, der sich darauf beschränkte, 5 Tage nach Anatoxin-Injektion festzustellen, ob der Antitoxingehalt weniger oder mehr als $^1/_{20}$ E. pro Kubikzentimeter ist, sind leider zu ungenau, um den Antitoxinabfall eindeutig zu beweisen.

Genauere Angaben macht *Basch*. Von 20 geschützten Kindern, von denen 7 mit Toxoid, 3 mit T.A.F. und 10 mit *Loewenstein*-Salbe behandelt wurden, wiesen 4 am 6. bzw. 12. Tag nach Beginn der Immunisierung einen Antitoxinabfall von $< 0{,}2$ auf $\ll 0{,}02$ auf; und zwar war von diesen 4 Kindern eins mit Toxoid, eins mit T.A.F. und 2 waren mit *Loewenstein*-Salbe immunisiert worden. Alle übrigen Kinder zeigten einen ständigen Antitoxinanstieg oder ein Gleichbleiben des A.T.-Spiegels. Nach *Baschs* Beobachtung trat die negative Phase etwa zwischen dem 6. und 12. Tage nach Beginn der Impfung ein und dauerte, soweit es bestimmt werden konnte, 6—18 Tage.

Von vielen Autoren ist indessen das Zustandekommen einer negativen Phase nach Einverleibung von Diphtherietoxin bestritten oder zum mindesten als praktisch bedeutungslos hingestellt worden. Diese Behauptungen stützen sich ebenfalls auf statistische Beweise und auf experimentelle Arbeiten.

Krestinski impfte 10 Kinder im Alter von $1^1/_2$—12 Jahren mit 0,4 ccm T.A. I oder II und untersuchte bei einzelnen in Abständen von Stunden, bei anderen in Abständen von Tagen den A.T.-Gehalt des Serums. Sowohl die nach 2, 6, 7, 8 und 24 Stunden als auch die nach 2, 3, 4, 6, 7 und 17 Tagen vorgenommenen Kontrollen ergaben gleich hohe Antitoxinwerte wie vor der Impfung. In 3 Fällen war sogar ein Anstieg nach 3 bzw. 17 Tagen aufgetreten. Auch *Opitz* hat bei einer größeren Anzahl von Kindern 10 Tage nach der 2. Toxininjektion bzw. 20 Tage nach der 1. nie eine Abnahme des Antitoxingehaltes gefunden.

1929 sagte *Bessau* in einer Diskussion über das Auftreten der negativen Phase in der Versammlung Deutscher Kinderärzte in Wiesbaden: „Die negative Phase ist eine positive Phase". In neuester Zeit hat *Jensen* über seine Immunisierungserfolge mit einer einmaligen Injektion von konzentriertem Anatoxin berichtet. Bei diesen Untersuchungen, die er an Kindern zwischen 3 und 8 Jahren vorgenommen hat, hat er nie einen Antitoxinabfall nachweisen können. Die Kurve eines Kindes, das täglich nach der Anatoxin-Injektion untersucht wurde, zeigt einen gleichmäßigen, raschen Antitoxinanstieg. In anderen Fällen wurde der A.T.-Gehalt erst nach 5, 10, 12 oder 15 Tagen bestimmt und gleichfalls nie ein Abfall gefunden.

Wegen der großen Widersprüche dieser verschiedenen Beobachtungen und Mitteilungen haben wir, um uns aus eigenen Untersuchungen

ein Urteil zu bilden, 9 Patienten aktiv gegen Diphtherie geschützt und in regelmäßigen Abständen nach den einzelnen Toxininjektionen das Verhalten des Antitoxinspiegels untersucht.

Wir wählten dazu Kinder zwischen 12 Monaten und 11 Jahren, die infolge einer chronischen Krankheit — Gonorrhöe, Osteomyelitis, Luxatio coxae cong. — längere Zeit in stationärer Behandlung bleiben mußten. Außerdem stellte sich ein 24jähriger Student liebenswürdiger Weise für unsere Untersuchungen zur Verfügung. Als Impfstoff nahmen wir Anatoxin der Behring-Werke und spritzten 3mal 1 ccm subcutan im Abstand von 14 Tagen bzw. von 3 Wochen. Alle Kinder waren vor Beginn der Immunisierung Schick + und hatten einen Antitoxingehalt des Serums von weniger als 0,01 I.E. pro Kubikzentimeter Serum mit Ausnahme der 5jährigen R. H., die vor der Immunisierung 0,02 A.E. pro Kubikzentimeter Serum aufwies. Regelmäßig haben wir 1, 3, 10 Tage nach der Anatoxin-Injektion das Serum der Patienten mit der *Römer*schen Intracutanmethode am Meerschweinchen ausgewertet. Bei den Kindern, die noch länger in stationärer Behandlung blieben, haben wir noch mehrere Monate nach Beendigung der Immunisierung den Antitoxingehalt verfolgt. Dabei haben wir stets nur die zwischen 0,01 und 1,28 liegenden Antitoxinwerte austitriert und alle unter 0,01 und über 1,28 liegenden Werte nicht näher bestimmt. Unsere Versuchsanordnung wird durch nachstehendes Schema erläutert.

Schick-Reaktion	Antitox.-Best.	1 ccm Anat.	Antitoxin-best. 1, 3, 10 Tage	1 ccm Anat. 14 Tage	Antitoxin-best. 1, 3, 10 Tage	1 ccm Anat. 21 Tage	Antitoxin-best. 1, 3, 10, 28 Tage	Schick-Reaktio 28 Tage
vor der 1. Anatoxin-Injektion		1. Injektion	nach der 1. Anatoxin-Injektion		nach der 2. Anatoxin-Injektion		nach der 3. Anatoxin-Injektion	

Daraus ergibt sich, daß sich die Versuchsdauer in jedem Falle über 2 Monate erstreckte. In den meisten Fällen dauerte die Beobachtungszeit noch länger, und zwar bis zu 5—11 Monaten.

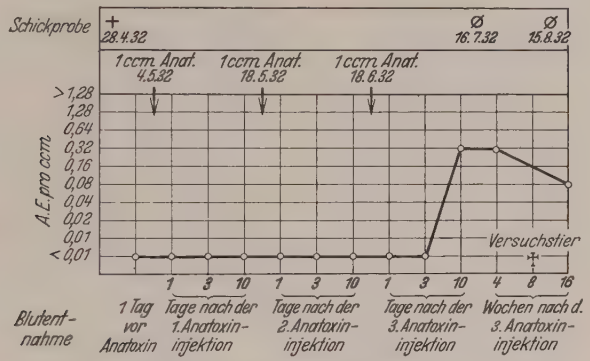
Während der Immunisierung haben wir absichtlich unterlassen, die Schick-Reaktion zu wiederholen, um nicht dadurch den Antitoxingehalt des Serums zu verändern. Erst nach Beendigung der Immunisierung, d. h. 4 Wochen nach der 3. Anatoxin-Injektion wurde die Schick-Probe wiederholt und bei mehreren Kindern dann nochmals nach 8 und 12 Wochen. Bei allen Kindern ist die vorher positive Reaktion negativ geworden.

Die gefundenen Untersuchungsergebnisse, die wir kurvenmäßig aufgezeichnet haben, können wir in 3 Gruppen einteilen.

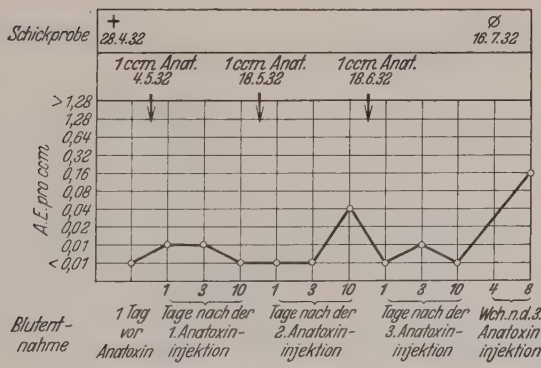
Zur ersten Gruppe gehören die beiden 12 Monate alten Säuglinge E. B. und M. St. Bei diesen beiden war schon auffallend, daß sie auf die Anatoxin-Injektionen weder mit lokaler Entzündung noch mit Allgemeinerscheinungen reagierten, während alle anderen Immunisierten nach den Injektionen leichte Temperaturerhöhungen, allgemeines Krankheitsgefühl und vorübergehende lokale Entzündungserscheinungen bekamen. Die beiden Antitoxinkurven sehen sich insofern ähnlich, als der A.T.-Gehalt gar nicht oder kaum durch das zugeführte Toxin beeinflußt wird. Vor allem zeigt E. B. (Kurve 1) ein vollkommenes Gleichbleiben des A.T.-Spiegels unter 0,01 bis zum 3. Tage nach der 3. Anatoxin-Einspritzung. Erst 10 Tage nach derselben steigt das Antitoxin auf 0,32 I.E. an,

hält sich eine Zeit lang auf dieser Höhe und fällt nach 4 Monaten auf 0,08 I.E. ab.

Der A.T.-Spiegel des 2. Säuglings M. St. (Kurve 2) verhält sich ganz ähnlich. Anfänglich schwanken die Werte ganz leicht, steigen vorübergehend 16 Tage nach der 2. Injektion an und zeigen einen deutlichen A.T.-Anstieg erst 2 Monate nach Beendigung der Immunisierung.



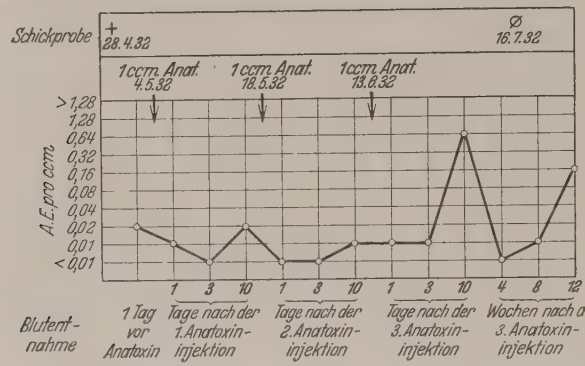
Kurve 1. E. B., 12 Monate, Luxatio cox. cong.



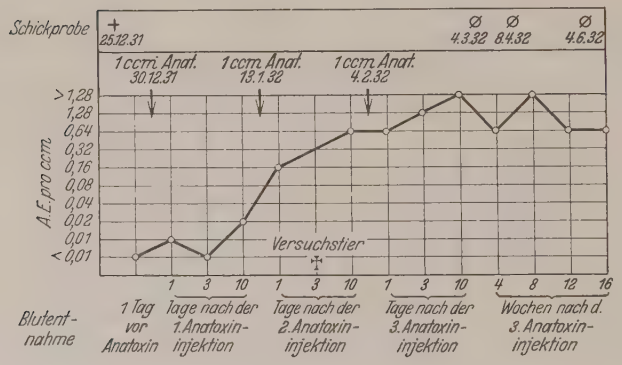
Kurve 2. M. St., 12 Monate, Luxatio cox. cong.

Zur ersten Gruppe ist ebenfalls die Kurve der 5jährigen R. H. zu rechnen. Jedenfalls weist sie, wenn man so sagen will, eine „säuglingsartige" Reaktion auf. Auf die einzelnen Immunisierungsinjektionen hat sie ebenfalls sehr wenig reagiert, d. h. nur nach der ersten Injektion war die Temperatur ein klein wenig angestiegen, die 2. und 3. hat sie in keiner Weise behelligt. Ihre Antitoxinkurve zeigt gegenüber den beiden ersten eine interessante Besonderheit. Nach anfänglichen leichten Schwankungen um 0,01 wächst der Antitoxinwert, genau wie in Kurve 1, 10 Tage nach der letzten Injektion stark an, wird dann nach 4 Wochen, zu einer

Zeit, wo der höchste Grad der Immunisierung erreicht sein soll, kleiner als 0,01 und erreicht allmählich wieder nach 12 Wochen einen Wert von 0,16. Diese starke Schwankung möchten wir, weil sie erst 4 Wochen nach der letzten Injektion auftrat, nicht in Zusammenhang mit dem Toxinreiz bringen, sondern als Spontanschwankung deuten. Die Schick-Reaktion, die übrigens negativ ausfiel, wurde erst nach der



Kurve 3. R. H., 5 Jahre, Gonorrhöe.

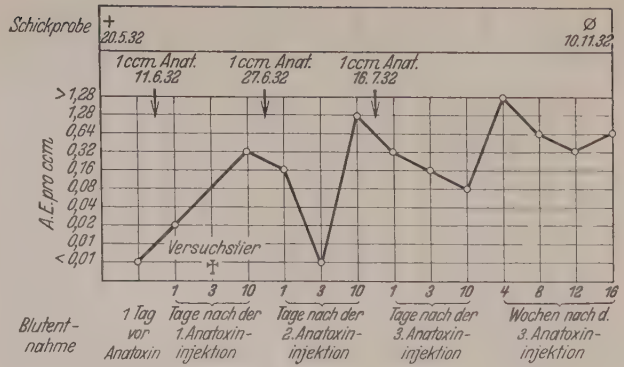


Kurve 4. S. G., 9 Jahre, Gonorrhöe.

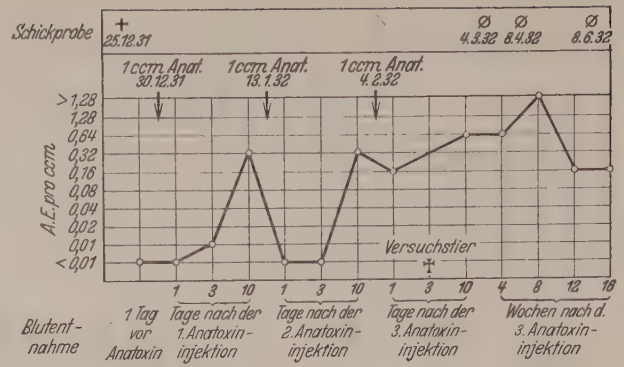
Blutentnahme angestellt, kann also auch nicht für die erhebliche Senkung verantwortlich gemacht werden.

Für die zweite Gruppe haben wir nur ein einziges Beispiel anzuführen, die ideale Kurve der 9 Jahre alten S. G. Abgesehen von der geringen initialen Schwankung wächst hier der A.T.-Gehalt des Serums kontinuierlich an und weist nur nach Beendigung der Immunisierung kleine Spontanschwankungen um 1,28 auf.

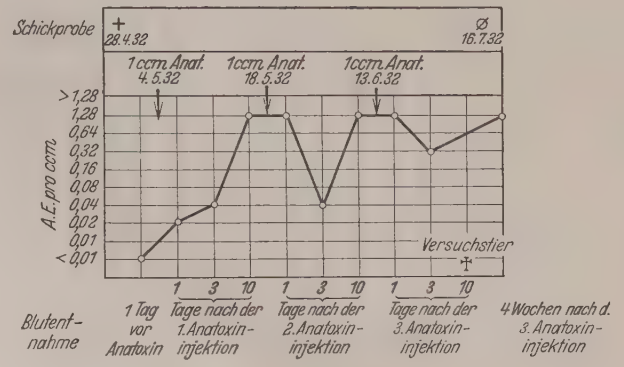
Die übrigen 5 Antitoxinkurven, von denen wir die letzte noch gesondert besprechen wollen, lassen sich zur *dritten Gruppe* zusammen-



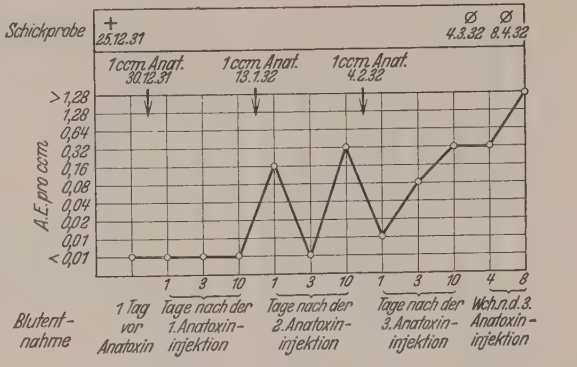
Kurve 5. J. N., 23 Jahre.



Kurve 6. G. K., 11 Jahre, Gonorrhöe.

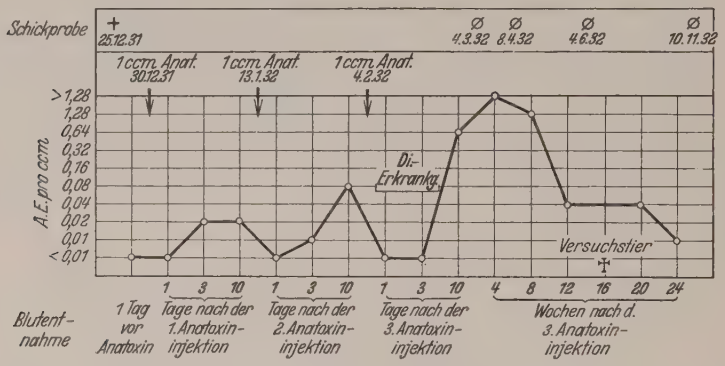


Kurve 7. H. R., Osteomyelitis.



Kurve 8. M. P., 6 Jahre, Gonorrhöe.

fassen. Sie alle sind durch ein stark wechselndes Antitoxinniveau gekennzeichnet. Regelmäßig nimmt bei allen nach der ersten Anatoxin-Zuführung das Antitoxin im Serum zu (Kurve 5, 6 und 7) oder bleibt unverändert (Kurve 8). Nach der 2. Anatoxin-Injektion aber kommt es nach 1, meist aber nach 3 Tagen zu einem erheblichen Abfall der Antikörper bis unter 0,01 I.E. Nach 10 Tagen ist die ursprüngliche Höhe wieder erreicht oder übertroffen wie in Kurve 5 und 8. Der 3. Anatoxin-Injektion folgt wiederum eine Abnahme des Antitoxingehaltes, und zwar in Kurve 5, 6 und 8 schon nach 1 Tag und bei dem Kinde H. R. nach 3 Tagen. Am 10. Tag macht sich dann wieder eine deutliche Zunahme bemerkbar, die zum Teil noch 4—8 Wochen anhält (Kurve 6 und 8).



Kurve 9. J. G., 8 Jahre, Gonorrhöe.

In Fall 5 und 6, die wir noch länger beobachten konnten, ging das Antitoxin im Serum nach 8 und 12 Wochen zurück und zeigte nach 10 Wochen im Fall 5 noch einmal eine leichte Steigerung von 0,32 auf 0,64.

Die letzte der zur 3. Gruppe gehörenden Kurven verdient besondere Beachtung, weil sie die praktische Bedeutung des Antitoxinschwundes nach der prophylaktischen Toxinzufuhr demonstriert. Ein Tag nach der 3. Immunisierungsspritze, am 4. II. 1932, war der Antitoxinspiegel unter 0,01 I.E. gesunken, war also praktisch gleich null. Am Abend dieses Tages hatte das Kind, das von einer Schwester besorgt wurde, die sich später als Diphtheriebacillenträgerin erwies, Fieber und diphtherische Beläge auf beiden Tonsillen. Es wurde daraufhin sofort mit 4000 A.E. Symbioseserum behandelt, worauf die Diphtherie komplikationslos verlief und nach einigen Tagen die Beläge abgestoßen wurden. Die starke Antitoxinvermehrung 10 Tage nach der Anatoxin-Injektion ist natürlich mit durch die zugeführten A.E. bedingt. 8 Wochen nachher beginnt schon wieder die Antitoxinverminderung und nach 6 Monaten ist nur noch ein Antitoxingehalt von 0,01 I.E. vorhanden, ein Wert, der nach den heute geltenden Anschauungen zur Immunität nicht

mehr genügt. Bemerkenswert ist noch, daß trotzdem die Schick-Reaktion negativ geblieben ist.

Bei der Übersicht über die 9 Antitoxinkurven der immunisierten Patienten läßt sich, abgesehen von den kleinen Schwankungen in Kurve 2 und 3, *in 5 Fällen eine deutliche negative Phase serologisch und klinisch* (Kurve 5) *nachweisen, die in direktem Zusammenhang mit dem zugeführten Anatoxin steht. Außerdem kommen zuweilen Spontanschwankungen vor,* die auf einen uns unbekannten unspezifischen Reiz zurückzuführen sind. Die Arbeiten von *Hamburger, Siegl* und *Groer* finden somit durch unsere Untersuchungen eine Bestätigung. Hervorzuheben ist noch, daß die *negative Phase nie nach der ersten Toxininjektion, sondern immer erst nach der 2. oder 3. Einspritzung aufgetreten ist.* Es ist also durchaus möglich, daß in allen Fällen, wo die Immunisierung durch eine einzige Injektion durchgeführt werden kann, eine negative Phase nicht auftritt. Wir denken hierbei an die Untersuchungen *Jensens*, der in neuester Zeit mit einer einzigen hochkonzentrierten Anatoxin-Injektion immunisiert und nie eine negative Phase beobachtet hat.

Dennoch scheint in einzelnen Fällen (s. *Siegl*) eine Beeinflussung der Immunkörper im Sinne einer verringerten Immunität durch eine einzige Injektion möglich zu sein. Vielleicht geschieht dies aber nur in wenigen Fällen, denn auch *Krestinski* sah bei 10 einmalig mit 0,4 T.A. I oder II geimpften Kindern nie eine Antikörperabnahme. Der von *Jensen* eingeschlagene Weg, mit 1 ccm hochkonzentriertem Anatoxin zu impfen, ist für die praktische Durchführung der Diphtherieprophylaxe möglicherweise der richtige Weg.

Grundsätzlich möchten wir noch betonen, daß das Schlagwort „negative Phase" entbehrlich ist. Wahrscheinlich werden durch die erste Toxininjektion die Immunitätsvorgänge im Körper mobilisiert. Bei den serolabilen Individuen kommt es dann nach der wiederholten Toxinzufuhr zu starken Schwankungen des Antitoxingehaltes, die praktisch vorübergehend zu einem Antitoxinschwund, der sog. negativen Phase führen können. Wichtig ist, daß parallel zu den Veränderungen der Hautreaktivität bzw. zum Abfall des Antitoxingehaltes im Blute sich im Organismus Vorgänge abzuspielen scheinen, welche eine Krankheitsbereitschaft bedingen.

Zusammenfassung.

1. Im Verlauf der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie beobachteten wir starke Schwankungen des Antitoxingehaltes des Serums auf den wiederholten spezifischen Reiz des Anatoxins hin.

2. Unabhängig davon traten in einzelnen Fällen spontane Veränderungen der Antitoxinwerte auf.

3. Von 9 geschützten Patienten erkrankte ein Kind an Diphtherie in dem Moment, wo der Antitoxingehalt unter 0,01 I.E. pro Kubikzentimeter gesunken war.

4. Die Zahl der serolabilen Kinder mit sehr wechselnden Antitoxinwerten ist verhältnismäßig groß. Von 9 untersuchten Patienten reagierten 6, also mehr als die Hälfte, auf einen spezifischen oder unbekannten unspezifischen Reiz mit starken Antitoxinveränderungen.

Literaturverzeichnis.

Basch, Klin. Wschr. **1930 I**, 449. — *Curth* u. *Lorenz*, Z. Kinderheilk. **1932**. — *v. Groer*, Vers. dtsch. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden **1929**. — *Hamburger*, Münch. med. Wschr. **I 77**, 1049 (1930). — *Jensen*, C. r. Soc. Biol. Paris **1931**. — *Kochmann*, Klin. Wschr. **4**, 2 (1914). — *Krestinski*, Mschr. Kinderheilk. **36**, 513 (1927). — *Opitz*, Klin. Wschr. II **4**, 2397 (1930). — *Schöne*, Münch. med. Wschr. **1925**, 724. — *Seligmann*, Dtsch. med. Wschr. **1**, 27 (1929). — *Siegl*, Wien. klin. Wschr. **1929 II**, 1322 — Münch. med. Wschr. **1930**, 1054. — *Zikowski*, Wien. klin. Wschr. **9**, 268 (1930).

Düsseldorf, Kinder- und Infektionsklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Über den Wert der Serumtherapie bei Diphtherie, insbesondere bei der malignen, toxischen Form.

Von

A. Hottinger und D. Toepfer.

Die Veränderung des Charakters der Diphtherie ist in den letzten Jahren durch eine Reihe von Beobachtungen in den verschiedensten Gegenden Europas festgestellt worden. Wenn auch noch immer regionäre Verschiedenheiten des Genius epidemicus beobachtet werden, so wird doch ziemlich übereinstimmend mitgeteilt, daß das Krankheitsbild der malignen oder toxischen Diphtherie mehr und mehr in den Vordergrund tritt, während das der Stenose, wie unser Mitarbeiter *Hertel* zeigen konnte, entsprechend seltener wird (*Finkelstein, Königsberger, Reiche* und *Reyhe, Bie, Madsen, Knauer, Hopmann* und *Panhuysen, v. Bormann, Hottinger* u. v. a.).

Die Ursache für die Veränderung des Genius epidemicus ist nicht ohne weiteres ersichtlich. Zunächst suchte man den Grund dafür in der Variabilität der Diphtherieerreger und hoffte durch Untersuchungen über die Virulenz, die Toxinbildung und die Neutralisierung des Diphtheriegiftes durch Antitoxin diese Fragen aufklären zu können (*Kolle, Madsen, Lindemann, Langer, Heissen, Koschate, Grüneberg, Simon, Nitsch* u. v. a.) Es gelang jedoch dabei nicht, die Ursachen des Charakterwandels der Diphtherie mit der erforderlichen Klarheit und Eindeutigkeit zu analysieren. Ebensowenig führten diese Untersuchungen zu einer Klärung der Frage, warum gerade bei den toxischen Fällen die Serumtherapie völlig zu versagen schien.

Die Berücksichtigung bestimmter epidemiologischer Faktoren, nämlich das Verhalten des Kontagionsindex sowie Verschiebungen der Altersdisposition ergeben weitere Anhaltspunkte für die Besonderheiten der augenblicklichen Diphtheriewelle. Wir konnten feststellen, daß der *Kontagionsindex* in der näheren Umgebung (Familie) der toxischen Diphtheriefälle doppelt so groß war als bei gewöhnlichen Diphtherieerkrankungen, die unter gleichen Bedingungen standen. Wir bestätigen damit die früheren Beobachtungen *Gottsteins* (1895), der auf die be-

sondere Tendenz zur *Gruppenbildung* in der Umgebung der schweren Diphtheriefälle hinwies. Auch *Feer* erwähnte damals die erhöhte Kontagiosität der bösartigen Diphtherie.

Was das Alter der Erkrankten anbelangt, so stellten wir für Düsseldorf eine auffallende *Altersverschiebung* sowohl der Disposition als auch der Morbidität und Letalität fest (*Fischer*, *Hertel*, *Hottinger*, *Hottinger* und *Lorenz*).

Die Veränderung des Kontagionsindex macht es wahrscheinlich, daß nach den vorhergehenden, an Diphtherieerkrankungen armen Jahren eine größere Zahl besonders disponierter Familien innerhalb unserer Bevölkerung aufgewachsen ist. Die zweite Tatsache, die Altersverschiebung, hat *Lorenz*, entsprechend unseren gemeinsamen Beobachtungen in Düsseldorf, inzwischen auch für Graz und die Steiermark nachweisen können. Sie steht unserer Ansicht nach in engem, ursächlichem Zusammenhang mit der Veränderung des Krankheitsbildes. Danach begünstigt eine erhöhte, familiäre Disposition zu Diphtherie in den ersten 4—5 Lebensjahren hauptsächlich die Progredienz des entzündlichen Prozesses in den Kehlkopf. Die schwere Form der Diphtherie dieser Altersstufe ist also die *Stenose*. In den späteren Lebensjahren (zwischen 6—12 Jahren) scheint sich dieselbe familiäre Disposition mehr im Auftreten der malignen, toxischen Form der Diphtherie zu äußern.

Wir versuchten einen Überblick darüber zu gewinnen, ob die Wirkung der Heilserumbehandlung, die bei der Stenose auch heute noch in unvermindertem Maße günstig ist, dagegen bei den Fällen maligner Diphtherie trotz hoher Dosen unwirksam bleibt, mit den Problemen des Genius epidemicus und damit mit der Frage nach der Altersbeteiligung und Altersdisposition zusammenhänge.

Es scheint nämlich der Behandlungserfolg der Diphtherie nicht allein von dem Problem der Toxin-Antitoxinneutralisierung im Körper des Diphtheriekranken abhängig zu sein, wie sie bei der Serumbehandlung erstrebt wird. Daß eine einfache Korrelation zwischen Heilungsvorgängen und Toxin-Antitoxinneutralisierung nicht bestehen könne, wurde ja schon vielfach behauptet. Wir erinnern an die kritischen Äußerungen zu dieser Frage von *Friedberger*, sowie an die Versuche von *Bingel* über die Heilwirkung von antitoxinarmem Pferdeserum.

Die Ansichten dieser beiden Autoren haben sich nicht allgemein durchsetzen können (*Feer*, *Spranger*, *Kleinschmidt*, *Bessau*, *Friedemann*, *Degkwitz*, *Schick* u. v. a.), und die Mehrzahl aller Ärzte ist wohl noch immer überzeugt, daß allein das Antitoxin, bzw. dessen zur Verfügung stehende Menge für die Heilungsvorgänge bei der Diphtherie von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die Folgerungen aus diesen Anschauungen werden indessen nicht von Allen mit derselben Konsequenz gezogen. So

gibt z. B. *Schick* an, daß eine einzige Injektion mittlerer Antitoxinmengen für die Diphtherietherapie genügt, während andere Autoren, die zunächst theoretisch nicht ganz begründete Meinung äußern, daß mehrmalige Injektionen therapeutisch besser wirksam seien als eine einzige Einspritzung von Antitoxin (*Friedemann* 1922, *Jarotzky* 1929).

Infolge der unbefriedigenden Behandlungsresultate bei der toxischen Diphtherie, auf die wir bereits an anderer Stelle hingewiesen haben, versuchten wir, nach mancherlei Irrwegen, ein neues Verfahren auszubauen, nach dem bei den Fällen maligner Diphtherie täglich mehrfach kleinere Mengen von Heilserum eingespritzt wurden. Die Letalität sank dabei von 43% auf 17% (*Hottinger*).

Unserer Ansicht nach ist der Erfolg dieser besonderen Anwendungsweise nicht nur auf den Antitoxingehalt des Serums, sondern auch zu einem wesentlichen Teil auf die unspezifische Wirkung der artfremden, parenteral einverleibten Eiweißsubstanzen zurückzuführen. Je jünger ein Individuum ist, um so leichter gelingt es, durch diesen unspezifischen Reiz den spezifischen Entzündungsprozeß zu beeinflussen. Je älter ein Kind ist, um so häufiger muß man den unspezifischen Reiz wiederholen, damit eine entsprechende Wirkung erzielt wird. Neben der erwähnten Verschiebung der Altersdisposition für die Diphtherie spielt offenbar auch eine an das Alter gebundene Reaktionsform eine wichtige Rolle für den Ablauf der Diphtherieerkrankung und die Möglichkeit der therapeutischen Behandlung.

Im folgenden soll versucht werden, unsere Behandlungsweise durch die Resultate unserer theoretischen Untersuchungen zu begründen und die Zusammenhänge mit den epidemiologischen Fragen verständlich zu machen.

I. Fehlen von freiem Diphtherietoxin im Blut der leichten, mittleren und schwersten Fälle.

Wir stellten uns auf Grund der überlieferten Anschauungen vom Wesen der Diphtherieerkrankung das Problem der Toxin-Antitoxinneutralisierung so vor, daß zunächst im Blute des erkrankten Menschen freies Diphtherietoxin vorhanden ist. Ältere Untersuchungen hatten diese Annahme wahrscheinlich gemacht (*Uffenheimer* usw.). So lag der Schluß nahe, daß bei leichten Fällen wenig, bei schweren Fällen viel Toxin im Blute kreist. Wir untersuchten daher Serum und Liquor von 52 Patienten auf ihren Gehalt an Toxin, und zwar zu Beginn der Erkrankung vor der Injektion von Antitoxin.

Zunächst glaubten wir, das Toxin durch die *Römer*sche Versuchsanordnung nachweisen zu können. Alle unsere Versuche (18) verliefen negativ, gleichgültig, ob es sich um Blut oder Liquor leichter oder

schwerster Fälle handelte. Nach dem Erscheinen der Arbeit von *Gildemeister* und *Watanabe* über eine verbesserte Methode des Diphtherietoxinnachweises an der Kaninchencornea, versuchten wir die Frage mit der Methode dieser Autoren zu klären. In einem einzigen Fall erhielten wir nach intracornealer Injektion von 0,2 ccm Serum ein kleines Ulcus. Alle anderen Versuche (33) verliefen ergebnislos. Herr Prof. *Gildemeister* hatte die Freundlichkeit, 10 unserer Seren und einen Liquor mit seiner Methode selbst zu untersuchen. Während er im Serum von diphtherieinfizierten Meerschweinchen ganz geringe Spuren von freiem Toxin nachweisen konnte, gelang ihm dies bei der Spontanerkrankung des Menschen nicht (*Gildemeister* und *Watanabe*). Er verwendete neben unseren Serumproben solche der Wiener, Freiburger und Berliner Kliniken. Selbst im Blute der malignen Diphtherien (1 Wiener Fall, 4 Düsseldorfer Fälle) war mit der verfeinerten Methode freies Toxin nicht nachweisbar.

Hieraus ergibt sich:

1. *Die Spontanerkrankung des Menschen scheint anderen Bedingungen der Pathogenese unterworfen zu sein als der Krankheitsverlauf des artefiziell infizierten Tieres.*

2. *Zwischen der leichten und der schwersten Erkrankungsform des Menschen lassen sich keine meßbaren Unterschiede bezüglich des Toxinspiegels im Serum feststellen.*

II. Abhängigkeit der Verlaufsform der Diphtherie von dem Antitoxingehalt des Blutes zu Beginn der Erkrankung.

Parallel zu den unter I beschriebenen Untersuchungen ließen wir bei der Mehrzahl (41) der auf ihren Toxingehalt geprüften Fälle auch den Antitoxingehalt des Serums bestimmen. Das Blut wurde sofort vor der Seruminjektion entnommen und im *Römer*schen Versuch ausgewertet. Diese Arbeit wurde liebenswürdigerweise von der wissenschaftlichen Abteilung der Sächsischen Serumwerke (Dr. *Becker*) durchgeführt. Die Tab. 1 gibt die Versuchsergebnisse wieder.

Aus dieser tabellarischen Zusammenstellung ergibt sich ohne weiteres, daß die Mehrzahl aller Erkrankungen (24 von 41) $^1/_{100}$ A.E. und weniger pro Kubikzentimeter Serum aufzuweisen hatte. Auch die beiden Todesfälle gehören in diese Gruppe.

Dies weist auf die Bedeutung des Antitoxinspiegels im Serum für das Zustandekommen der Krankheit, wie auch für den späteren Verlauf hin. Jedoch scheint *ein hoher Antitoxinspiegel keinen unbedingten Schutz* vor der Erkrankung zu bieten, er bewahrt nicht einmal sicher vor Komplikationen, wie Myokarditis, Kreislaufschwäche und Leberschädigung. Uns kommt es nur darauf an, zu zeigen, daß der Antitoxingehalt des

Blutes nicht unbedingt der einzige ausschlaggebende Faktor für den Krankheitsverlauf zu sein scheint. Nach der Schätzung von *Gildemeister* und *Watanabé* sind auch bei den allerschwersten Fällen maximal 2,4 D. l. m. Toxin im Liter Blut vorhanden, Giftmengen, die nach unseren Antitoxinbestimmungen in *vielen Fällen*, vielleicht sogar in allen, längst neutralisiert werden müßten. Dennoch traten die typischen Komplikationen auf.

Der Vorgang der Diphtherieheilung kann also nicht einfach als Neutralisationsphänomen angesehen werden.

An Hand der verhältnismäßig geringen Anzahl von Untersuchungen lassen sich natürlich nicht alle Fragen, die mit unserer Problemstellung in Zusammenhang stehen, beantworten. Auffallend ist nur, daß in den 3 Gruppen jeweils ein ungefähr gleich großer Anteil auf leichte, mittlere und schwere Fälle kommt. Man kann z. B. mit Recht einwenden, daß der von uns bestimmte Antitoxingehalt des Serums zu Beginn der Erkrankung nichts aussagt über den Antitoxinwert vor der Erkrankung. Es fragt sich dann, ob unsere Untersuchungsresultate nicht ganz anders gedeutet werden müssen. Die jeweilige Höhe des Antitoxinspiegels im Blute bei Beginn der Erkrankung ist vielleicht nur ein Zeichen für die mehr oder weniger gute Reaktionsfähigkeit eines Individuums auf den spezifischen Reiz des Diphtherietoxins bzw. der Diphtherieinfektion. Wir wissen nach den Untersuchungen von *Siegl* und *Hamburger*, daß es bezüglich ihres Antitoxingehaltes labile und stabile Menschen gibt. Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen konnten *Curth* und *Lorenz* zeigen, wie gering ein spezifischer Reiz sein muß, um den Antitoxinspiegel im Blut auf minimale Werte abfallen zu lassen. Es genügt eine einfache oder doppelte Schick-Dosis ($^1/_{50}$—$^1/_{25}$ D. l. m.) intracutan, um bereits nach 24 Stunden bei „labilen" Personen eine ganz grundlegende Veränderung in ihrer Immunitätslage hervorzurufen. So wäre möglich, daß unsere Untersuchungen dahin gedeutet werden müßten, daß etwa die Hälfte aller Diphtheriekranken aus „labilen" Individuen besteht, die sofort zu Beginn der Erkrankung mit einem Antitoxinabfall auf $<$ als $^1/_{100}$ I.E. je Kubikzentimeter reagieren. Wir würden dann in der Höhe des jeweiligen Antitoxinspiegels zu Beginn der Erkrankung nur ein Maß der Reaktionsfähigkeit des entsprechenden Individuums der Diphtherie gegenüber erkennen und nicht die Ursache der Disposition bzw. Immunität.

Bei Berücksichtigung des auffallend niedrigen Antitoxinspiegels im Blut zu Beginn der Erkrankungen muß wohl ein gewisser Zusammenhang mit der Erkrankung selbst bzw. der Verlaufsform der Diphtherie angenommen werden, doch ist damit in keiner Weise erwiesen, daß es sich um ursächliche Beziehungen handelt.

Tabelle 1.

Antitoxingehalt	Grad	Name	Alter in Jahren	Ausgang	Dauer der Behandlung in Tagen	Therapie	Komplikationen	Bemerkungen
	leicht	Käthe H. . . .	19	Geh.	16	10 ccm Hämostix[1]	Hämorrh. Nephritis tbc.?	Rachendiphtherie
1 A.E.	mittelschwer	Elly Sch. . . .	19	„	18	10 „ „	Peritonsillärer Absceß	Rachendiphtherie
		Paul D.	24	„	20	10 „ „	desgl.	„
		Willi M.	6	„	25	10 „ „	Serumexanthem	„
		Werner K. . . .	2	„	25	30 „ „	—	Di. nach Tonsillotomie
		Elisabeth Sch. .	48	„	21	10 „ „	Toxische Leberschädigung	Rachendiphtherie
		Anna St. . . .	10	„	105	8000 E. Symb.-Serum[2]	Myokarditis	Vaginaldiphtherie
	schwer	Willi L.	3	„	44	20000 „ „	Serumkrankheit	Rachendiphtherie
1/10 A.E.	leicht	Josef W. . . .	15	„	26	10 ccm Hämostix	—	Rachendiphtherie
		Heinrich B. . .	15	„	13	4000 E. Symb.-Serum	—	„
		Ewald Sch. . .	4	„	25	10 ccm Hämostix	Bacillenträger	„
		Franziska M. .	23	„	12	—	—	„
	mittelschwer	Waldemar W. .	15	„	14	20 ccm Hämostix	—	Rachendiphtherie
		Horst W. . . .	8	„	40	10 „ „	Bacillenträger	„
		Peter S.	9	„	65	4000 E. Symb.-Serum	Myokarditis, Hautdiphtherie	„
	schwer	Josefine M. . .	10	„	44	28000 „ „	—	Rachendiphtherie
		Emil H.	7	„	37	4000 „ „	Kreislaufschwäche	

	leicht	Paul B.	3	„	25	10000 E. Symb.-Serum	—	Nasen-, Rachen- und Kehlkopfdiphtherie
		Willi W. . . .	8	„	57	10 ccm Hämostix	Myokardisis	Rachendiphtherie
		Eberhard Sch. .	8	„	28	4000 E. Symb.-Serum	—	„
		Elisabeth R. . .	10	„	27	4000 „ „	—	„
		Helmut O. . . .	9	„	41	4000 „ „	Bacillenträger	„
		Hans K. . . .	18	„	27	4000 „ „	Angina	„
		Henriette K. . .	5	„	41	8000 „ „	Bacillenträger	„
		Franz W. . . .	10	„	27	4000 „ „	Nephritis	„
	mittelschwer	Hilde B. . . .	12	„	79	4000 „ „	Rhinitis atrophic.	Chronische Nasen- u. Ohrdiphtherie
		Käthe Sch. . .	22	„	21	4000 „ „	Serumkrankheit	Rachendiphtherie
		Alfred H. . . .	$1^1/_2$	„	41	4000 „ „	Sec. Anämie	„
		Heinrich H. . .	8	„	28	20 ccm Hämostix	—	„
1/100 A.E.		Gertrud S. . .	11	„	24	30 „ „	Serumexanthem	„
		Siegfried L. . .	6	„	71	20 „ „	Myokarditis	„
		Anneliese Sch. .	12	„	78	10000 E. Symb.-Serum	„ , Stenose	„
		Edith Kl. . . .	5	„	103	22000 „ „	„	„
		Werner N. . . .	8	„	100	56000 „ „	Myokarditis, Paresen	Rachendiphtherie
		Käthe H. . . .	8	„	74	4000 „ „ 120 ccm Hämostix	desgl.	„
		Günther W. . .	5	„	91	50000 E. Symb.-Serum	Myokarditis	„
	schwer	Helene E. . . .	11	„	80	4000 „ „ 50 ccm Hämostix	Kreislaufschwäche	„
		Elfriede G. . .	39	†	13	4000 E. Symb.-Serum 80 ccm Hämostix	Kehlkopfdiphtherie, Pneumonie, Pleuritis	Verschleppter Fall
		Margot G. . . .	8	†	6	56000 E. Symb.-Serum	Periphere und zentrale Kreislaufschwäche	Rachendiphtherie
		Günther Sch. .	9	Geh.	80	4000 „ „ 30 ccm Hämostix	Serumexanthem, Paresen	„

[1] Hämostix (P. Magni, Frankfurt) ein antitoxinarmes, praktisch antitoxinfreies Pferdeserum.
[2] Symbioseserum = Sächsische Serumwerke Dresden.

III. Schick-Reaktion und Serumwirkung.

Seit den grundlegenden Untersuchungen von *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* wird angenommen, daß die spezifische Giftreaktion der Haut (*Schick-Test*) sich durch intramuskuläre Injektion von antitoxischem Pferdeserum unterdrücken läßt, wenn 100—500 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht eingespritzt werden.

Bereits *v. Gröer* konnte nachweisen, daß neben dem Antitoxin für die Unterdrückung des Schick-Tests die von ihm als „*ergotrop*" bezeichnete, *unspezifische Wirkung des Pferdeserums* nicht berücksichtigt wurde.

In eigenen Untersuchungen gelang es uns, zu beweisen, daß die Schick-Reaktion sich nicht nur durch antitoxinhaltiges Serum unterdrücken läßt, sondern daß es genügt, 1—2 ccm antitoxinarmes Pferdeserum pro Kilogramm Körpergewicht zu injizieren, um die Toxinreaktion bei empfindlichen Individuen völlig zu unterdrücken (*Hottinger* und *Lorenz*).

Den Einwand, daß im normalen Pferdeserum gelegentlich Spuren von Antitoxin vorhanden sind, konnten wir (*Lorenz*) durch Kontrollversuche mit völlig antitoxinfreiem Rinderserum der Behringwerke bzw. Pferdeserum des Wiener sero-therapeutischen Instituts entkräften.

Für die Beurteilung der Beeinflußbarkeit spezifisch entzündlicher Vorgänge durch „ergotrope", unspezifische Reize war die Entdeckung einer ausgesprochenen *Altersdisposition* für die Möglichkeit unspezifischer Beeinflussung der Schick-Reaktion besonders wichtig.

Je jünger ein Kind ist, um so sicherer gelingt es, den Schick-Test durch antitoxinfreies Serum abzuschwächen bzw. zu unterdrücken. Bei Kindern im Alter von 10—14 Jahren fanden wir eine Beeinflussungsmöglichkeit von etwa 20%, bei Kindern unter 4 Jahren von etwa 95% aller Fälle.

Es konnte also nachgewiesen werden, daß ein spezifischer Entzündungsprozeß durch unspezifische Einwirkungen sich, je nach dem Alter, ganz verschieden beeinflussen läßt.

Möglicherweise erklärt sich hieraus zum Teil das bessere Ansprechen der Stenosen, d. h. der schweren Diphtherieerkrankung des Kleinkindesalters und das Nichtansprechen der malignen Fälle, d. h. der schweren Diphtherieerkrankung im Schulalter auf die Behandlung mit Heilserum.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß zum mindesten die unspezifische Komponente der Heilserumwirkung vom Alter der Patienten abhängig ist. Wenn man aber den Heilungsvorgang der Diphtherie nicht nur vom Standpunkt der Toxinneutralisierung aus betrachten will, so ist hierdurch auch eine Erklärung des Versagens der bisher üblichen Heilserumtherapie

im Schulalter möglich, falls nämlich tatsächlich die unspezifische Serumwirkung eine wesentliche Bedeutung für die Heilungsvorgänge bei der menschlichen Diphtherieerkrankung hat. Wir haben daher diese Frage ebenfalls zu klären versucht.

IV. Vergleichende Untersuchungen über die therapeutische Wirkung von antitoxinhaltigem und antitoxinarmem Pferdeserum bei leichter und mittelschwerer Diphtherie.

Auf Grund unserer empirischen Erfahrungen in der Behandlung der malignen Diphtherie sowie der interessanten Versuchsreihen von *Bingel*, die durch unsere eigenen Beobachtungen über die ergotrope, unspezifische Wirkungsmöglichkeit des Pferdeserums bei der Schick-Reaktion gestützt wurden, haben wir im Verlauf des letzten Jahres *über 450 Diphtheriefälle* leichteren, mittleren und schweren Grades *alternierend mit Heilserum* bzw. *Pferde-Leer-Serum behandelt.*

Es geschah dies im vollen Einverständnis mit Geheimrat *Schlossmann.* Als Heilserum verwendeten wir das antitoxinhaltige *Symbioseserum* der *Sächsischen Serumwerke in Dresden* oder das antitoxische Pferdeserum der *Behringwerke in Marburg.* Als Pferde-Leer-Serum benutzten wir *Hämostix* (*P. Magni, Frankfurt*[1]), dessen Antitoxingehalt in fortlaufenden Untersuchungen durchschnittlich $^1/_{100}$ I.E. pro Kubikzentimeter, selten etwas darüber betrug. Die in 10 ccm des Heilserums enthaltenen 4000 I.E. ersetzten wir in der alternierenden Reihe für die unspezifisch zu behandelnden Fälle durch 10 ccm Hämostix und richteten uns in der Dosierung nach der Schwere des einzelnen Falles. Dabei gaben wir leicht erkrankten Patienten 4000 I.E. bzw. 10 ccm Hämostix, mittelschweren Fällen in der Regel 4000—8000 I.E. bzw. 10—20 ccm Leer-Serum und den schweren Fällen über 8000 I.E. (bis 60000 I.E.) bzw. 20—70 ccm Hämostix.

Über den Erfolg dieser beiden Behandlungsarten soll an Hand der Tab. 2 über unsere ersten 400 Fälle vergleichend berichtet werden.

Aus Tab. 2 ergibt sich, daß die beiden Reihen von je 200 Fällen jeweils nach Grad (leicht, mittel, schwer) und nach dem Alter (Säuglinge, Kleinkind, Schulkind, Erwachsene) ziemlich ähnlich aufgebaut sind. Die Serumgaben sind in den einzelnen Gruppen der beiden Vergleichsreihen auch ungefähr dieselben. Wir können also bei ungefähr gleichen Krankenmaterial die Diphtheriebehandlung durch *antitoxinfreies* Serum mit derjenigen durch *antitoxinhaltiges* Serum vergleichen. Die Gruppe

[1] Hämostix ist ein Serum von gesunden, nicht vorbehandelten Pferden. Nach einem größeren Aderlaß wird in der Regenerationsperiode diesen Tieren Blut entnommen. Für unsere Untersuchungen wurde uns sowohl Serum vom 1. Aderlaß als auch solches vom 2. Aderlaß zur Verfügung gestellt.

Tabelle 2.

Hämostix.

Grad	Zahl der Fälle	Alter				Diagnosen							Hämostix					Beläge abgestoßen am													
		I	II	III	E.	Rachen-Di.	Nasen-Di.	Augen-Di.	Ohr-Di.	Kehlk.-Di.	Haut-Di.	Vaginal-Di.	10 ccm	20 ccm	30 ccm	40 ccm	mehr	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	14.	16.	18.
																		Tag													
Leicht	11	—	5	4	2								11	—	—	—	—	—	1	4	2	3	—	—	—	1	—	—	—	—	—
Mittel	180	4	49	57	70	194	9	4	1	1	—	1	130	35	11	2	2	1	1	10	33	42	29	17	15	8	7	3	9	2	1	1
Schwer	9	—	2	5	2								2	—	2	2	3	—	—	—	—	—	1	1	1	2	2	—	2	—	—	—
	200	4	56	66	74	194	9	4	1	1	—	1	143	35	13	4	5	1	2	14	35	45	30	18	16	11	9	3	11	2	1	1

Hämostix (Fortsetzung).

Grad	Zahl der Fälle	Alter				Dauer der Behandlung				Bacillenträger	Komplikationen									Bemerkungen
		I	II	III	E.	2 Wochen	3 Wochen	4 Wochen	mehr		Serumexanthem	Myokarditis	Paresen	Nephritis	Lymphadenitis	Stenose	Rezidiv	Bronchitis	Total	
Leicht	11	—	5	4	2	4	2	4	1	3	1	—	—	—	—	—	1	—	2	11 mal peritons. Absceß, 2 mal Plaut-Vincent, 1 Kehlkopf-Di. (nachgespritzt), 2 Gingivitis, 2 Cystitis, 1 tox. Leberschädig.
Mittel	180	4	49	57	70	45	41	37	57	18	35	15	—	3	1	1	13	2	70	
Schwer	9	—	2	5	2	—	2	3	4	—	3	4	1	—	—	—	—	—	8	
	200	4	56	66	74	49	45	44	62	21	39	19	1	3	1	1	14	2	80	

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Di.-Heilserum.

Grad	Zahl der Fälle	Alter				Diagnosen							Heilserum			Beläge abgestoßen am Tag														
		I	II	III	E.	Rachen-Di.	Nasen-Di.	Augen-Di.	Ohr-Di.	Kehlk.-Di.	Haut-Di.	Vaginal-Di.	4000 I.E.	8000 I.E.	mehr	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	14.	16.	18.
Leicht	18	1	7	2	8								18	—	—	—	—	3	4	6	3	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Mittel	170	4	53	61	52	189	10	3	—	4	2	2	136	31	3	—	—	11	31	36	39	23	12	10	5	—	1	2	—	—
Schwer	12	1	3	4	4								—	2	10	—	—	—	1	1	6	1	—	2	1	—	—	—	—	—
	200	6	63	67	64	189	10	3	—	4	2	2	154	33	13	—	—	14	36	43	48	24	13	12	6	—	1	2	—	—

Di.-Heilserum (Fortsetzung).

Grad	Zahl der Fälle	Alter				Dauer der Behandlung				Bacillenträger	Komplikationen									Bemerkungen
		I	II	III	E.	2 Wochen	3 Wochen	4 Wochen	mehr		Serum-exanthem	Myokar-ditis	Paresen	Nephritis	Lymph-adenitis	Stenose	Rezidiv	Bronchitis	Total	
Leicht	18	1	7	2	8	9	5	2	2	4	2	—	—	—	—	—	—	—	2	
Mittel	170	4	53	61	52	40	29	34	67	36	24	13	1	2	2	—	2	—	44	6mal peritons. Absceß, 1 Retro-pharyngealabsceß, 1mal Plaut-Vincent, 1mal Otitis, 1mal Cystitis, 1mal Coxitis
Schwer	12	1	3	4	4	—	3	1	8	1	4	4	—	1	—	1	1	—	11	
	200	6	63	67	64	49	37	37	77	41	30	17	1	3	2	1	3	—	57	

der mit Hämostix behandelten Fälle steht insofern etwas ungünstiger da, als etwas mehr mittelschwere Fälle zur unspezifischen Behandlung kamen, während die Gruppe der Heilserumfälle mehr leichte Erkrankungsformen umfaßt. Dieser Unterschied hängt damit zusammen, daß die Zahl von je 200 Fällen immer noch relativ klein ist. Er macht sich vielleicht auch im Verlauf speziell in der Art und in der Zahl der Komplikationen zuungunsten der Hämostixreihe geltend und wird sich für die Beurteilung der unspezifischen Behandlung eher ungünstig als günstig auswirken.

Im einzelnen ergibt der Vergleich der beiden Reihen folgendes:

1. Die Beläge haben sich in der Mehrzahl der Fälle bei beiden Gruppen gleichmäßig rasch abgestoßen. Jedoch ist nicht zu verkennen, daß in der Hämostixreihe einige Patienten doch ungewöhnlich lange noch Belagreste auf den Tonsillen aufwiesen.

Es handelte sich dabei *ausnahmslos um ganz geringe, streifenförmige, oder lakunenartige Residuen* auf den Tonsillen, nicht um persistierende Membranen. Trotz der Geringfügigkeit der Unterschiede glauben wir darauf hinweisen zu müssen. Sie zeigen, daß die ausschließliche Leer-Serumbehandlung sich für die lokalen Heilungsvorgänge nicht so günstig auswirkt, wie diejenige mit antitoxinhaltigem Serum.

2. Etwas wesentlicher scheinen uns die Unterschiede bei den beiden Versuchsreihen bezüglich der *Häufigkeit und Art der Komplikationen* während des späteren Verlaufs zu sein. Auffallend und wahrscheinlich außerhalb des Zufallfehlers kleiner Zahlen ist der Umstand, daß in der Hämostixreihe weniger *Bacillenträger* zu konstatieren waren als in der Antitoxinreihe. Wir bezeichneten als „Bacillenträger" diejenigen Patienten, welche nach der 4. bis 6. Woche noch immer Diphtheriebacillen ausschieden! Vielleicht darf man hieraus den Schluß ziehen, daß die lokalen Heilungs- und Anpassungsvorgänge unter der verschiedenen Wirkung von Serum mit und ohne Antitoxin andersartig verlaufen.

Die Unterschiede im Auftreten der *postdiphtherischen Myokarditis* (Hämostixreihe 19, Antitoxinreihe 17) hängt vielleicht mit den kleinen Zahlen zusammen. Bemerkenswert ist aber doch, daß die Hämostixreihe bezüglich der übrigen Komplikationen z. B. der *Paresen* keine, der *Rezidive* jedoch (am 4. bis 8. Tag) etwas ungünstigere Erfolge aufweist als die Antitoxinreihe (14:3).

Die Unterschiede beim Vergleich der einzelnen Komplikationen sind gering. Zählt man aber alle Komplikationen zusammen, so ergibt sich einwandfrei, daß die *Behandlung der Diphtherie mit antotixinhaltigem Serum der mit antitoxinfreiem doch um ein geringes überlegen ist.*

So groß, wie wir es uns vor Beginn dieser Untersuchungen vorgestellt hatten, ist allerdings der Unterschied nicht, besonders, wenn wir berück-

sichtigen, daß die Vergleichsreihe mit Pferde-Leer-Serum a priori etwas mehr an ungünstig gelagerten Fällen aufweist.

Hierbei ist unseres Erachtens bemerkenswert, daß zwischen Diphtherieinfektion beim Tier und Diphtheriekrankheit des Menschen bezüglich der Therapieerfolge ein ganz beträchtlicher Gegensatz besteht. Alle Kontrollversuche am Tier haben immer wieder gezeigt, daß Pferde-Leer-Serum hier niemals das zu leisten imstande ist, was das antitoxinhaltige Serum vermag. Der Widerspruch mag sich dadurch erklären, daß der Heilversuch beim Tier andere Vorbedingungen antrifft (keine natürliche Disposition und künstliche Infektion) als der Heilversuch beim Menschen (natürliche Disposition und Infektion).

Man könnte uns einwenden, daß der Heilerfolg bei Hämostix nur vorgetäuscht sei, weil im ganzen wenig schwere Fälle unspezifisch behandelt worden seien und weil die leichte Diphtherie, wie auch die mittelschwere Form, immer noch zu einem größeren Teil spontan ausheilen könnte. Damit wäre gesagt, daß wir die *spontane Heilungstendenz* in unseren Vergleichsreihen *nicht berücksichtigt hätten.*

Wir vermögen diesen Einwand zu entkräften. Denn während derselben Zeit, in der diese alternierenden Reihenuntersuchungen durchgeführt wurden, haben wir, ebenfalls im vollen Einverständnis mit Geheimrat *Schlossmann, 27 Diphtheriekranke ohne Serum zu behandeln versucht.* Es handelte sich dabei um 16 Erwachsene und 11 Kinder. Von diesen Patienten wurden 2 mit „*Diphtherieton*“ (*O. Brunner,* München) und 25 mit „*Anjanan*“ (Dr. *Klopfer,* Dresden) behandelt. Von diesen beiden Mitteln war das erste, im wesentlichen ein *Petersilienextrakt,* an Herrn Geheimrat *Schlossmann* als ganz hervorragend wirkende homöopathische Arznei mit spezifischer „100proz. Erfolgsgarantie bei septischer Diphtherie“ gesandt worden (ärztliche Gutachten lagen bei!). Das zweite, ein Hg-Präparat, wurde uns zur Eignungsprüfung als Desinfizienz bei Rachen- und Tonsillendiphtherie überlassen.

Die Erwachsenen, mit einer Ausnahme, genasen ohne Serumtherapie in der üblichen Zeit. Fünf peritonsilläre Abscesse, eine Nephritis und eine Polyarthritis, die bei den Erwachsenen in der Rekonvaleszenz auftraten, fallen wahrscheinlich nicht der Diphtherie, sondern der Mischinfektion zur Last. Wir sehen ja auch bei der Antitoxintherapie in dieser Altersklasse auffallend häufig Absceßbildung und andere Streptokokkenkomplikationen nachfolgen. Nur bei einer Frau waren wir wegen des starken Umsichgreifens des Entzündungsprozesses im Rachen und wegen des Übergehens der Beläge auf Uvula, Epiglottis und hintere Rachenwand gezwungen, am 4. Behandlungstage 8000 I.E. Diphtherieserum zu spritzen.

Viel bedenklicher gestaltete sich der Krankheitsverlauf ohne Serumbehandlung bei den Kindern. Es handelte sich um 7 Schulkinder und

4 Kleinkinder. *Von diesen 11 Patienten mußten 7 mit Symbioseserum bzw. Hämostix nachträglich noch behandelt werden.* Der Grund hierzu lag in allen Fällen in der Progredienz des lokalen Entzündungsvorganges. 5mal trat eine *Laryngitis* auf; frische Membranbildung im Kehlkopflumen war jeweils nachzuweisen; 2mal entwickelte sich das Krankheitsbild zur Stenose. 2mal heilte die Diphtherie in wenigen Tagen scheinbar glatt ab, rezidivierte aber am 4. bzw. 5. Krankheitstag mit starker, frischer, auf weichen Gaumen, Uvula und Rachen übergreifender Membranbildung, so daß wir auch hier nicht den Mut hatten, länger ohne Serumgaben zuzuwarten. Eines dieser Kinder zeigte später alle Zeichen einer postdiphtherischen Myokarditis.

Von den 4 Kindern, die kein Serum erhielten, heilte die Diphtherie nur bei einem im Verlauf von 5 Tagen glatt ab. Die übrigen 3 Patienten erlitten leichte Rezidive, einer am 8. und einer am 15. Tag der Rekonvaleszenz, der 3. am 10., 18. und 28. Tage nach der Klinikaufnahme. Die Belagbildung war zwar so schwach und jeweils nur 2—3 Tage anhaltend, daß wir von einer Seruminjektion Abstand nehmen konnten, jedoch war mit dem erneuten Aufflackern des lokalen Entzündungsprozesses eine ganz erhebliche Allgemeinreaktion (Temperatur bis 39,2°, Abgeschlagenheit, Ansteigen der Pulzfrequenz usw.) verbunden. Eines dieser Rezidive verlief übrigens mit einer Laryngitis und Crouphusten (Rötung der Kehlkopfschleimhaut ohne deutliche Membranbildung), die nach 24 Stunden fast völlig verschwunden war und ohne Serumtherapie zurückging.

Bei 11 Kindern heilte die Diphtherie somit nur ein einziges Mal glatt und ohne Komplikationen aus. Die übrigen 10 Patienten wiesen eine deutliche Neigung zur Progredienz und zum Rezidiv auf, so daß wir in der Mehrzahl der Fälle dazu gezwungen wurden, Serum zu injizieren!

Durch diese Fälle war die Art des spontanen Ablaufs der ohne Serumeinspritzungen behandelten Diphtherie im Rahmen unserer Epidemie genügend charakterisiert. Wir beschrieben sie ausführlicher einerseits, um die gewissenlose Anpreisung von Diphtheriemitteln mit „100proz. Erfolg" zu verhindern, andererseits aber auch, um nachzuweisen, daß die Pferde-Leer-Serumtherapie der Diphtheriebehandlung ohne Serum ganz wesentlich überlegen ist.

Hierdurch soll keineswegs bestritten werden, daß die Behandlung der Diphtherie mit antitoxinhaltigem Pferdeserum derjenigen mit antitoxinarmem Serum dennoch überlegen zu sein scheint. *Uns kommt es hier nur darauf an, zu zeigen, daß neben dem Antitoxin dem ergotropen, unspezifischen Eiweißreiz des Pferdeserums eine ganz beachtliche Heilwirkung, namentlich bei jungen Individuen, zugebilligt werden muß, daß also die Bingelschen Untersuchungen von unserer Seite aus im wesentlichen bestätigt werden konnten!*

V. Untersuchungen über die Wirkung der spezifischen Therapie der malignen Diphtherie mit Antitoxin und der Behandlung mit Heilserum, dessen unspezifische Wirkung durch wiederholte Injektionen gesteigert wurde (unspezifische Potenzierung der Heilserumwirkung).

Wie der eine von uns (*H.*) am anderen Orte bereits veröffentlicht hat, sind wir empirisch, nach vielfachen Irrwegen, zu einer Behandlungsweise der malignen, sog. toxischen Diphtherie gekommen, die einigen Erfolg versprach. Diese Behandlung bestand zuerst im wesentlichen darin, daß sofort bei der Aufnahme der Patienten Diphtherieheilserum gleichzeitig intralumbal, intravenös und intramuskulär verabreicht wurde und daß in den folgenden Tagen die intramuskulären Injektionen so lange (2—4mal täglich) wiederholt wurden, bis sich die Beläge abgestoßen hatten.

Während in den Jahren 1928/1931 von 161 malignen Fällen 74 Patienten (= 45,4%) gestorben waren, erlag unter dieser Art der Behandlung, die wir seit 1931 durchführten, ein auffallend viel geringerer Prozentsatz (rund 22%) der Krankheit.

Wir waren uns bei den ersten nach diesem Schema behandelten Fällen nicht klar darüber, ob vielleicht die intralumbale Injektion für den relativ guten Verlauf den Ausschlag gab oder ob die Reize der sich täglich wiederholenden Heilseruminjektionen maßgebend waren. In der Folge versuchten wir, durch alternierende Behandlungsweise uns darüber Klarheit zu schaffen. *Eine Reihe von Patienten* (*Tab. 3*) erhielt sofort nach der Aufnahme in die Klinik 10000 I.E. (Behring-Serum konz.) intralumbal, dazu 4000 I.E. intravenös und 4000 I.E. intramuskulär. Die intravenöse und intramuskuläre Injektion wiederholten wir nun je nach Schwere des Falles 2—3mal täglich, bis die Begrenzungsröte erschien, und fuhren dann fort, intramuskulär täglich 4000 I.E. Heilserum zu injizieren, bis die Beläge sich abgestoßen hatten. *Die zweite Reihe* (*Tab. 4*) wurde, abgesehen von der intralumbalen Injektion, die ganz fortfiel, nach demselben Schema behandelt.

Es muß betont werden, daß es sich bei all diesen Fällen um ausgesprochen schwere toxische Zustandsbilder handelte, so wie wir sie bereits a. a. O. definiert hatten.

Die erste Reihe (mit intralumbaler Injektion) umfaßt 18 Patienten von $2^1/_2$—11 Jahren. 3 von diesen Kranken sind in den ersten Tagen, einer zu Beginn der 2. Woche gestorben. Nur 1 Patient (Nr. 3) hatte eine ungestörte Rekonvaleszenz, alle übrigen genasen schließlich trotz schwerster Komplikationen.

Die zweite Reihe von Patienten (*Tab. 4*) umfaßt 15 Kranke von 5 bis 19 Jahren. 2 dieser Kranken sind während der ersten Behandlungstage gestorben. Nur 1 Patient (Nr. 3, ein 16jähriges Mädchen) hatte eine

Tabelle 3.

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Krankheitsgrad	Dauer d. Erkrankung vor d. Klinikaufnahm. (Tage)	Therapie			Erfolg		Dauer der Behandlung (Woch.)	Komplikationen und Sektionsbefunde
					i.l.	i.v.	i.m.	Heilung	Exitus		
					I.E.	I.E.	I.E.				
1	Kurt N.	8	Sehr schwer	1	10000	20000	25000	Heilung	—	10	Frühparesen, Myokarditis, Spätparesen
2	Hans Joachim N.	9	Schwer	4	10000	20000	10000	„	—	10	Spätparesen (Serumkrankheit)
3	Michel Th. . . .	7	„	2	10000	10000	10000	„	—	10	—
4	Günther Sch. .	6	„	3	10000	10000	10000	„	—	12	Spätparesen
5	Margot M. . . .	9	Sehr schwer	2	10000	20000	20000	„	—	11	Frühparesen, Spätparesen (Serumkrankheit)
6	Karl K.	10	Schwer	2	10000	15000	15000	„	—	12	Frühparesen
7	Käthe K. . . .	6	Sehr schwer	4	10000	20000	20000	„	—	12	Frühparese, Kreislaufinsuffizienz, Spätparesen, Myokarditis (Serumkrankheit)
8	Werner H. . . .	11	Schwer	2	10000	15000	15000	„	—	12	(Serumkrankheit) Kreislaufinsuffizienz
9	Kurt R.	$3^1/_2$	„	6	10000	15000	10000	„	—	13	Myokarditis (Serumkrankheit)
10	Gisela U. . . .	6	*Extrem*	2	10000	20000	20000	„	—	12	Frühparesen (Serumkrankheit), Myokarditis
11	Bernhardine S. .	$2^1/_2$	„	**6**	10000	5000	35000	—	†	**<1**	Myokarditis, hämorrh. Pneumonie
12	Anneliese B. . .	9	Sehr schwer	3	10000	25000	40000	Heilung	—	17	Frühparesen, Myokarditis, Spätparesen
13	Franz B. . . .	9	*Extrem*	**2**	10000	15000	35000	—	†	**<1**	Myokarditis
14	Maria L.	5	„	**3**	10000	10000	40000	—	†	**<2**	Myokarditis, hämorrh. Pneumonie
15	Hermann L. . .	9	Schwer	2	10000	25000	20000	Heilung	—	10	Myokarditis
16	Günther W. . .	5	Sehr schwer	2	10000	5000	40000	„	—	13	Myokarditis
17	Edith K. . . .	5	Schwer	2	10000	5000	10000	„	—	15	Myokarditis
18	Elli Br.	7	*Extrem*	**3**	10000	10000	10000	—	†	**<1**	Myokarditis (alte Pericarditis tbc.) (50 ccm Hämostix i.m.)

Tabelle 4.

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Krankheitsgrad	Dauer d. Erkrankung vor d. Klinikaufnahme (Tage)	Therapie			Erfolg		Dauer der Behandlung (Woch.)	Komplikationen und Sektionsbefunde
					i.l.	i.v.	i.m.	Heilung	Exitus		
					I.E.	I.E.	I.E.				
1	Käthe V. . . .	18	Schwer	4	—	5000	25000	Heilung	—	10	Myokarditis (Serumkrankheit)
2	Margot H. . . .	9	„	8	—	10000	20000	„	—	12	Kreislaufinsuffizienz, Spätlähmungen
3	Margarete F. . .	16	„	5	—	10000	20000	„	—	10	(Serumkrankheit)
4	Elfriede H. . .	7	„	5	—	10000	15000	„	—	10	(Serumkrankheit) Kreislaufinsuffizienz
5	Willi P.	19	Sehr schwer	5	—	20000	20000	„	—	10	Myokarditis
6	Elly W.	9	desgl.	4	—	—	20000	„	—	12	Myokarditis (Serumkrankheit)
7	Elisabeth E. . .	16	Schwer	4	—	15000	20000	„	—	10	Kreislaufinsuffizienz, Myokarditis (Serumkrankheit)
8	Josefine N. . .	9	Sehr schwer	5	—	15000	60000	„	—	15	Frühparesen, Myokarditis, Spätlähmungen
9	Maria B. . . .	14	*Extrem*	5	—	15000	60000	„	—	15	Myokarditis, Polyneuritis mit Spätlähmungen
10	Angela W. . . .	8	„	2	—	20000	25000	„	—	11	Myokarditis
11	Ferdinand F. . .	8	Schwer	2	—	5000	20000	„	—	10	Ikterus (Serumexanthem)
12	Georg B. . . .	5	Sehr schwer	3	—	15000	35000	„	—	12	Spätlähmungen (Serumexanthem)
13	Margot G. . . .	8	desgl.	4	—	15000	60000	—	†	<1	Myokarditis
14	Hans Th. . . .	8	Schwer	2	—	10000	10000	Heilung	—	16	Myokarditis, Spätlähmungen (Hautdiphtherie), Metastasen
15	Willy B. . . .	6	*Extrem*	8	—	—	—	—	†	<1	Kreislaufinsuffizienz, Myokarditis, hämorrhagische Pneumonie

ungestörte Rekonvaleszenz, alle übrigen machten schwere Komplikationen durch, genasen aber schließlich.

Aus diesen beiden Tabellen (3 und 4) geht hervor, daß die Behandlungsresultate in beiden Reihen, so gering die absoluten Zahlen auch sein mögen, etwa gleich gut sind. Infolgedessen dürfen wir nicht von einem ausschlaggebenden Nutzen der intralumbalen Injektion sprechen und glauben, das relativ günstige Ergebnis beider Reihen der besonderen Art und Weise der übrigen Seruminjektionen zuschreiben zu müssen.

Die Altersverteilung war in beiden Reihen zufällig ziemlich verschieden. Der Krankheitsgrad, der schematisch mit schwer, sehr schwer und extrem angegeben wird, verteilt sich in beiden Reihen gleichartig. Auch die Behandlungstermine, d. h. die Krankheitstage, an denen die Krankenhausaufnahme und somit die erste Antitoxininjektion erfolgte, sind in beiden Reihen auf die Fälle gleichmäßig verteilt. Es fällt auf, daß *kein einziger Spättodesfall* vorkam, obschon Kreislaufschädigung, Myokarditis und Lähmungen fast bei jedem Patienten auftraten.

Durften wir uns also sagen, daß allem Anschein nach der Erfolg unserer Behandlung mit der intralumbalen Injektion von Antitoxin nicht zusammenhängt, so erhob sich jetzt die Frage, warum das Heilserum besser bei wiederholter Injektion kleinerer Mengen wirke, als bei einmaliger Injektion einer großen Dosis.

Wir entschlossen uns zur Klärung dieser Frage in der Folge wiederum zu einem möglichst systematischem Vorgehen. Es konnte nach allem, was wir inzwischen erfahren hatten, diese Frage für therapeutische Untersuchungen nur folgendermaßen formuliert werden: Ist dieser, die Heilung der malignen Diphtherie scheinbar so deutlich begünstigende Faktor der mehrfach wiederholten Seruminjektionen spezifisch oder unspezifisch, mit anderen Worten: *hängt der Erfolg vom Gehalt des Serums an Antitoxin ab, oder sind nur geringe Antitoxingaben erforderlich, wenn am Prinzip der mehrfach wiederholten Injektionen durch Einspritzungen von antitoxinfreiem Pferdeserum festgehalten wird?*

Bei allen im Winter 1931/1932 aufgenommenen malignen Fällen wurde abwechselnd nach folgenden 2 Behandlungsschemata vorgegangen: *Die eine Reihe* von Patienten bekam sofort nach der Aufnahme 4000 I.E. Diphtherieheilserum (Behring) intravenös, dazu 2 bis 4mal täglich 4000 I.E. Symbioseserum intramuskulär eingespritzt (Tab. 5). Bei *der anderen Reihe* von Patienten verwendeten wir nach einer einzigen intravenösen Gabe von 4000 I.E. Diphtherieheilserum zur wiederholten intramuskulären Injektion das uns wohlbekannte, praktisch antitoxinfreie Perdeserum *Hämostix* (Tab. 6). Wir verabreichten dabei Dosen von 10 ccm (entsprechend je 4000 I.E. Symbioseserum der ersten Reihe).

Tabelle 5.

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Grad der Erkrankung	Dauer der Krankheit bis zur Klinikaufnahme (Tage)	Therapie		Erfolg		Behandlungsdauer (Woch.)	Komplikationen und Sektionsbefunde
					i.v.	i.m.	Heilung	Exitus		
					I.E.	I.E.				
1	Gerhard F. . .	6	Schwer	5	4000	20000	Heilung	—	14	Myokarditis
2	Frieda H. . . .	11	Sehr schwer	3	4000	36000	,,	—	18	Spätparesen, Myokarditis (Serumkrankheit)
3	Thomas K. . .	4	Schwer	2	4000	48000	,,	—	12	Myokarditis
4	Heinz P. . . .	$2^1/_2$	Sehr schwer	8	4000	16000	—	†	<1	Kreislaufinsuffizienz, hämorrh. Diathese
5	Werner N. . . .	8	desgl.	2	4000	48000	Heilung	–	18	Frühparesen, Spätparesen, Myokarditis
6	Maria N. . . .	8	desgl.	5	4000	40000	,,	—	15	Spätparesen, Myokarditis
7	Nanni St. . . .	8	Schwer	4	4000	36000	,,	—	12	Myokarditis (Serumkrankheit)
8	Fritz N.	3	Sehr schwer	3	4000	48000	,,	—	12	Myokarditis, Spätlähmungen (Serumkrankheit)
9	Karl Adolf O. .	4	Schwer	4	4000	8000	,,	—	16	Myokarditis, Spätparesen (Serumkrankheit)
10	Theo St.	7	Extrem	6	4000	44000	,,	—	20	Frühparese, Myokarditis, Spätlähmungen (Serumkrankheit)
11	Margot S. . . .	6	,,	3	4000	48000	—	†	<1	Kreislaufinsuffizienz, hämorrh. Diathese (*Lues congenita*)
12	Emmi F. . . .	13	Schwer	3	4000	48000	Heilung	—	12	Myokarditis
13	Günther K. . .	5	,,	3	4000	52000	,,	—	>12	Myokarditis, Gaumensegelparese
14	Kurt J.	4	,,	8	4000	54000	,,	—	9	Myokarditis, Pneumonie (Serumkrankheit)
15	Cornelius Sch. .	9	Extrem	4	4000	108000	—	†	<2	Myokarditis, Frühparesen
16	Gertrud J. . . .	5	Schwer	4	4000	68000	Heilung	—	>12	Myokarditis
17	Margarete B. . .	11	Sehr schwer	8	4000	76000	,,	—	>12	Myokarditis
18	Elisabeth H. . .	10	Extrem	4	8000	104000	—	†	7	Hämorrh. Diathese, Myokarditis, Paresen, Pneumonie
19	Gerd M.	8	Schwer	3	2000	94000	,,	—	<12	Myokarditis, Paresen (Serumkrankheit)
20	Hermann H. . .	8	Extrem	4	4000	4000	—	†	12 Std.	Myokarditis, Kreislaufsinsuffizienz

sind aber durch unsere Behandlungsart viel besser geworden, als sie noch vor einem Jahre waren. Damals stellte *Hottinger* folgende Zahlen zusammen:

Tabelle 8. *Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs vom frühzeitigen Einsetzen der Behandlung (alte Methode).*

Anzahl der Fälle	Anzahl der Todesfälle	Dauer der Krankheit bis zur Klinikaufnahme (Tage)				
		1	2	3	4—6	7—9
132	55	28	37	25	32	10
	Davon †	7	15	12	17	4
	Prozent	25	40	48	53	—

Noch vor einem Jahr verloren wir von den am ersten Erkrankungstag aufgenommenen Patienten 25%, am zweiten Erkrankungstag hatte die Letalität bereits die Durchschnittsletalität von 45% erreicht! Mit unserer neuen Behandlung sind die Erfolge bei den an den ersten 3 Erkrankungstagen eingewiesenen Patienten doch so auffallend viel besser, daß man unseres Erachtens bei einem Vergleich trotz der kleinen Zahlen von einem überzeugenden Fortschritt sprechen darf.

Dasselbe drückt sich in den Zahlen unseres Gesamtmaterials aus (vgl. Tab. 9).

Tabelle 9. *Behandlungserfolge bei der alten und neuen Methode der Heilseruminjektion.*

Behandlung	Anzahl der Fälle	Anzahl der Todesfälle	Davon moribund oder nicht genügend behandelt	Letalität (%)	
				insgesamt	nach Abzug der moribunden Fälle
Alte Methode (mit großen und größten Serumdosen).	161	74	(4)	45,4	(43,5)
Neue Methode (Prinzip der unspez. Potenzierung der Heilserumwirkung	71	16	(4)	22,5	(17,0)
Total	232	90	—	39,0	—

Einer Letalität von 45% steht eine solche von 22% gegenüber. Sind diese besseren Resultate mit der veränderten Behandlungsweise, speziell mit der unspezifischen Potenzierung der Serumwirkung durch die Wiederholung der Injektion kleiner Dosen zu erklären? Wir selbst haben uns gefragt, ob nicht der Grund in einer Veränderung des Genius epidemicus zu suchen sei. Demgegenüber müssen wir betonen, daß der klinische Eindruck, der am Krankenbett gewonnen wurde, diese Vermutung nicht rechtfertigte. Die Fälle von toxischer Diphtherie werden immer noch

nach den gleichen Gesichtspunkten diagnostiziert. Auch sind Häufigkeit und Schwere der nachfolgenden Komplikationen mindestens die gleichen wie in früheren Jahren. Wir glauben auch, daß wir auf Grund der klinischen Auswahl der Fälle das Recht haben, Vergleiche mit den Behandlungserfolgen anderer Infektionsabteilungen zu ziehen, ähnlich, wie es *Königsberger* für Berlin und Kopenhagen versucht hat.

Es zeigt sich bei einem solchen Vergleich, daß einmal die Häufigkeit des Vorkommens der toxischen Fälle innerhalb der Diphtherieendemie in Kopenhagen und Düsseldorf etwa gleich groß ist (etwa 10% aller Diphtheriefälle), während in Berlin der entsprechende Prozentsatz unter den Klinikaufnahmen etwas größer ist. Ferner erkennt man ohne weiteres, daß bei etwa gleich großem Material auch eine weitgehende Übereinstimmung bezüglich des Charakters der Krankheitsbilder (vgl. Monographie *Hottinger*) besteht. Deshalb ist um so interessanter, daß bei unserer Behandlung eine Letalität von 22 bzw. 17% besteht, während sie in Berlin 50%, in Kopenhagen immer noch 18—24% beträgt. Abgesehen von der deutlichen Herabsetzung der Letalität der in den ersten Krankheitstagen zur Behandlung gekommenen Fälle gibt auch das Fehlen der Spättodesfälle zu denken.

Beim Studium der Literatur sahen wir, daß wir mit unserer Ansicht über den Heilwert des Serums nicht allein stehen.

Empirisch sind eine ganze Reihe von Autoren zu ähnlicher Auffassung über die Wirkungsweise des Pferdeserums gekommen. Wir erinnern daran, daß sich in den *romanischen Ländern* die Dosierung des Serums allein nach Antitoxineinheiten nicht hat durchsetzen können, sondern daß dort neben dem Antitoxingehalt immer noch auf eine gewisse Quantität von Serum Wert gelegt wird. Schon erwähnt wurden die bekannten Untersuchungen von *Bingel* über den Heilwert des antitoxinarmen Pferdeserums. Von verschiedenen Diphtherieforschern wurde andererseits immer wieder behauptet, daß nach ihrem klinischen Eindruck die wiederholten Injektionen besser wirkten als die einmalige Einspritzung von Heilserum (*Jarotzky*, *Friedemann*). Schließlich zitieren wir noch die Ansicht *Huslers*, der an seinem Material nachgewiesen hat, daß der Heilwert der konzentrierten Sera ergänzt werden muß durch nachfolgende Injektionen größerer Mengen von Pferdeserum. Es ist deshalb seit mehreren Jahren an der Klinik *Huslers* bei allen schweren Fällen üblich, zwar sofort eine Dosis hochwertiges Serum zu geben, gleichzeitig aber auch weniger antitoxinreiches Serum zu injizieren. *Husler* legt Wert darauf, daß die eigentliche Quantität des Serums 40—60 ccm beträgt.

Vielleicht müssen auch die relativ guten Erfahrungen der Kopenhagener Infektionsklinik mit den Riesenserumdosen (100000—800000 I.E. je Patient) in der Weise gedeutet werden, daß die absolute Menge des

injizierten Serums (1 ccm pro Kilogramm intravenös, der Rest in 1 bis 2 Portionen intramuskulär) neben dem Antitoxin eine gewisse Rolle spielt (vgl. den Bericht von *Königsberger*).

So weist auch die praktische Erfahrung vieler Ärzte darauf hin, daß neben dem Antitoxingehalt des Diphtherieheilserums der ergotropen (*v. Gröer*) unspezifischen Wirkung der Eiweißsubstanzen im Pferdeblut für die Heilungsvorgänge bei Diphtherie eine äußerst wichtige Rolle zugeschrieben werden muß.

Auch die Erfolge, welche *Baar* und *Benedict* in der Behandlung der malignen Diphtherien mit Bluttransfusionen erreicht haben, erklären sich vielleicht auf ähnliche Weise. Sie gaben in 9 Fällen 400—500 ccm Citratblut intravenös. 7 Patienten genasen. Es ist möglich, daß bei der Transfusion arteigenen Serums, so, wie *Baar* und *Benedict* annehmen, noch unbekannte, unspezifische, „ergotrope" Wirkungen mitspielen. Die Untersuchungen sind jedoch nicht ganz übersichtlich, da neben dem arteigenen Blut immer noch 10000—40000 I.E. Pferdeserum verabreicht wurden. Schließlich ist die Zahl ihrer Untersuchungen noch nicht sehr groß.

Es entsprechen hiernach die Resultate unserer Untersuchungen den bereits vorliegenden biologischen Erfahrungen, und unsere theoretischen, experimentellen und praktischen Ergebnisse lassen sich gut unter dem einen, großen, einheitlichen Gesichtspunkt der unspezifischen Aktivierung betrachten.

Literaturverzeichnis.

Baar, Klin. Wschr. **37**, 1545 (1932). — *Benedict*, Klin. Wschr. **37**, 1549 (1932). — *Bessau*, bei *Spranger*. — *Bie*, Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 14. — *Bingel*, Über die Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. Leipzig 1918. *Bokay*, Erg. inn. Med. **42**, 463; **43**, 427 (1932). — *v. Bormann*, Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 37. — *Curth* u. *Lorenz*, Z. Kinderheilk. (1932). — *Degkwitz*, Dresdener Tagung dtsch. Ges. Kinderheilk. **1931**. — *Feer*, Dtsch. med. Wschr. **1919**, Nr 13. — *Finkelstein* u. *Königsberger*, Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 29. — *Fischer*, Z. Geshd.-verw. **1**, 321 (1930); **1931**. — *Friedberger*, Diphtherieepidemien der letzten Jahre, das Heilserum und die Schutzimpfung. Monographie. Urban u. Schwarzenberg 1931 — Berl. klin. Wschr. **1904**, Nr 10. — *Friedberger* u. *Dorner*, Zbl. Bakter. I Orig. **38** (1905). — *Friedberger* u. *Masuda*, Ther. Mh. **25**, 288 (1911). — *Friedemann*, Klin. Wschr. **1**, 1056 (1922). — *Gildemeister* u. *Watanabe*, Zbl. Bakter. I Orig. **117**, 464 (1930); **121**, 328 (1931) — Dtsch. med. Wschr. **1932**, Nr 17. — *Gottstein*, Diphtherie und Scharlach. Monographie. Berlin 1885 — Die Periodizität der Diphtherie und ihre Ursachen. Berlin 1903 — Erg. Hyg. **5**, 463 (1927). — *v. Gröer*, Z. exper. Med. **7**, 171 (1919). — *Grüneberg*, Z. Kinderheilk. **52**, 423 (1932). — *Hamburger*, Mschr. Kinderheilk. **31**, 376 (1926). — *Hamburger* u. *Haidvogel*, Arch. f. Hyg. **98**, 108 (1927). — *Hamburger* u. *Siegl*, Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 37. — *Heissen*, Mschr. Kinderheilk. **52**, 372 (1932). — *Hertel*, Inaug.-Diss. Düsseldorf 1932. — *Hopmann* u. *Panhuysen*, Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 29, 1208. — *Hottinger*, Dresdener Kongreß dtsch. Ges. Kinderheilk. **1931** — Schweiz. med. Wschr. **1931**, Nr 1, 13 — Über die maligne, sog. toxische Diphtherie. Monographie.

Berlin: Karger 1932. — *Hottinger* u. *Lorenz*, Klin. Wschr. **10**, Nr 51, 2351 (1931); **11**, 1335 (1932) — Z. exper. Med. **82**, 719 (1932). — *Husler*, Dtsch. med. Wschr. **30**, 1247 (1931). — *Jarotzky*, Schweiz. med. Wschr. **1931**, Nr 28, 657. — *Kleinschmidt*, Diphtherie, spezifische Therapie und Prophylaxe. Handbuch der experimentellen Serum- und Chemotherapie von Wolff-Eisner. München 1926. — *Knauer*, Jb. Kinderheilk. **80**, 37 (1930). — *Königsberger*, Arch. Kinderheilk. **84**, 265 (1928) — Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 20. — *Kolle*, Dresdener Kongreß dtsch. Ges. Kinderheilk. **1931**. — *Koschate*, Klin. Wschr. **10**, 62 (1931). — *Langer*, Wiesbadener Tagung dtsch. Ges. Kinderheilk. **1930**. — *Lindemann*, Z. Hyg. **113**, 288 (1932). — *Lorenz*, Wien. med. Wschr. **1932**. — *Madsen*, Z. Hyg. **103**, 447 (1924). — *Madsen* u. *Schmidt*, Z. Immun.forsch. **65**, 5/6 (1930). — *Nitsch*, Inaug.-Diss. Düsseldorf 1931 (vgl. dieses Heft). — *Reiche* u. *Reyhe*, Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 28. — *Schick*, Dresdener Tagung dtsch. Ges. Kinderheilk. **1931** — Die Diphtherie. Handbuch für Kinderheilkunde von Pfaundler u. Schlossmann **2**, 1 (1931). — *Schick*, *Kassowitz* u. *Busacchi*, Z. exper. Med. **4**, 83 (1916). — *Siegert*, Jb. Kinderheilk. **52** (1900). — *Siegl* Arch. Kinderheilk. **88**, H. 2/3. — *Simon*, Inaug.-Diss. Düsseldorf 1932 (vgl. dieses Heft). — *Spranger*, Veröff. Med.verw. **24**, 1 (1927). — *Uffenheimer*, Münch. med. Wschr. **1907**, 2592. — *Wieland*, Jb. Kinderheilk. **57** (1903).

Düsseldorf, Kinder- und Infektionsklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein*.)

Kritischer Beitrag zur Bewertung des Immunisierungserfolges gegen Diphtherie.

Von

A. Hottinger und **E. Lorenz.**

Mit 1 Textabbildung.

In der vorliegenden Mitteilung soll nicht versucht werden, die große Zahl der Arbeiten, welche sich mit Nachprüfungen der Technik und Erfolge der antidiphtherischen Immunisierungsverfahren beschäftigen, noch zu vermehren. Denn es hat sich heute schon fast allgemein die Meinung durchsetzen können, daß eine endgültige Beurteilung der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie nur durch in großem Maßstabe ausgeführte, auf Jahre oder noch besser Jahrzehnte sich erstreckende, epidemiologische Untersuchungen erfolgen kann (*Dörr*, *Friedberger*, *Hottinger*). Dabei muß die Diphtheriemorbidität und -letalität von geimpften und ungeimpften Individuen, die unter gleichen Bedingungen leben, verglichen und dann aus einem relativ großen Zahlenmaterial ein bindender Schluß gezogen werden. Hier wollen wir nur auf die folgenden Fragen näher eingehen:

Welche Methoden stehen uns heute schon zur Beurteilung der Immunisierungserfolge gegen Diphtherie zur Verfügung? Was leisten diese Methoden, und können wir den Erfolg einer in großem Maßstabe durchgeführten Immunisierung gegen die Diphtherie mit ihrer Hilfe richtig bewerten?

Die Prüfung des Erfolges oder Mißerfolges unserer Immunisierungsmethoden wurde bisher vorwiegend mit der *Intracutanprobe* von *Schick* vorgenommen. Nur in einem im Verhältnis zu der großen Zahl der einschlägigen Untersuchungen verschwindend kleinen Teile wurde das Verhalten des Diphtherie*antitoxinspiegels* im Blute vor und nach der Immunisierung untersucht.

Es scheint sehr verlockend, die Hautprobe nach *Schick* als Indicator für die Wirksamkeit von Immunisierungsmethoden zu verwenden. Sie ist bei einiger Übung leicht anzustellen, kann auch mit geringer Mühe an großen Reihen von Individuen durchgeführt werden. Nach den

Angaben *Schicks* und seiner Mitarbeiter ist die Intracutanprobe imstande, uns in gewissen Grenzen Aufschluß zu geben über den Gehalt des Blutes an Diphtherieantitoxin, vor allem aber über die Empfänglichkeit oder Unempfänglichkeit für Diphtherie. Positiver Ausfall der Probe sei gleichbedeutend mit Empfänglichkeit, negativer Ausfall mit Unempfänglichkeit für die Erkrankung.

In den letzten 10 Jahren wurde besonders in Nordamerika, aber auch in Europa, die Schick-Reaktion in großem Ausmaße zur Beurteilung der Immunisierungserfolge herangezogen. Negativwerden einer vorher positiven Hautprobe wurde als erzielter Impfschutz aufgefaßt. Die Auswahl der zu immunisierenden Individuen wurde mittels der Schick-Probe vorgenommen. Im allgemeinen wurden nur jene zur Immunisierung herangezogen, welche positiven Ausfall der Reaktion zeigten, wogegen man die „Schick-negativen" als „unempfänglich für Diphtherie" von der Schutzimpfung ausschloß.

Nun geben *Schick* und seine Mitarbeiter zu, daß die Intracutanreaktion *nur innerhalb bestimmter Grenzen* über die Empfänglichkeit für Diphtherie orientiere. Im großen ganzen aber genüge, trotz gewisser Ungenauigkeiten, die Hautreaktion mit Diphtherietoxin für die praktischen Bedürfnisse einer Erfolgskontrolle bei Massenimpfungen.

Uns interessieren in erster Linie zur Beantwortung unserer Fragestellung *Größenordnung und Art der Fehler bei der Schick-Reaktion.*

Gegen die Verwendung der Intracutanprobe als Testreaktion für die Auswahl der zu immunisierenden Fälle ebenso wie zur Beurteilung des Impferfolges erheben sich mehrere gewichtige Einwände. Als einer der ersten hat *Rominger* auf Grund seiner Erfahrungen bei schweren Diphtherien Neugeborener die Vermutung ausgesprochen, daß die negative Schick-Reaktion nicht unbedingt Schutz vor einer Erkrankung an Diphtherie bedeute. *Kierstein* gelang sogar der Nachweis, daß beim Neugeborenen negative Schick-Reaktion bei hohen Antitoxinwerten im Blut eine Erkrankung an Diphtherie nicht hindern kann. Wir wissen heute, daß ein negativer Ausfall der Schick-Probe keineswegs immer anzeigt, daß der Körper über genügende Antitoxinmengen verfügt. Mehrfache Untersuchungen, die in den letzten Jahren angestellt worden sind (*Curth* und *Lorenz*, *Jensen*, *Kellogg* und *Stevens*, *Kolle*, *Pockels* u. a.), haben gezeigt, daß selbst bei Diphtherieantitoxinwerten von unter $^1/_{100}$ A.-E. in 1 ccm negativer Ausfall der Schick-Probe vorkommen kann. So fand auch der eine von uns (*L.*) gemeinsam mit *Curth* bei 12 von 25 untersuchten Fällen mit negativer Schickprobe Blutantitoxinwerte von weniger als $^1/_{25}$ A.-E.

Bei Verwendung der Schick-Probe in größerem Maßstabe treten aber noch weitere Mängel zutage, die ihren Wert für die Beurteilung des Immunisierungserfolges sehr in Frage stellen. So zeigt die Schick-Reak-

tion eine sehr große Beeinflußbarkeit schon durch kleinste spezifische (*Siegl, Curth* und *Lorenz*) ebenso wie auch durch unspezifische Reize (*Hottinger* und *Lorenz*). Auf diese Tatsachen soll im folgenden etwas näher eingegangen werden.

Bei einer verhältnismäßig großen Anzahl „Schick-negativer" Kinder genügt eine einzige Wiederholung der Intracutanreaktion, um einen Umschlag der Hautprobe zu erzielen. Wird die Intracutanreaktion zweimal wiederholt, so reagiert etwa die Hälfte der vorher „negativen" deutlich positiv. Gleichzeitig sinkt in allen Fällen der Antitoxinspiegel im Blute auf Werte unter $^1/_{25}$ A.-E. je 1 ccm Serum. Diese Untersuchungen, welche die Arbeiten von *Siegl* bestätigen und erweitern, geben sehr zu denken. *Sie bedeuten, daß eine spezifische Toxinreaktion bei unserer bisherigen Anschauung nach immunen Individuen unter dem Reiz erneuter parenteraler Toxinzufuhr in der Hälfte der Fälle, trotz geringster Dosierung des spezifischen Reizes, positiv wird, weil anscheinend die Immunität dieser Individuen nicht stabil ist* (vgl. *Hamburger*). Bei solchen Individuen muß aller Wahrscheinlichkeit nach auch eine Infektion mit toxinbildenden Diphtheriebacillen zum Haften kommen.

In Untersuchungen, die wir über den Einfluß normalen, antitoxinfreien Pferdeserums auf die Diphtherietoxinreaktion von *Schick* angestellt hatten, konnten wir in Abhängigkeit vom Alter in einem großen Prozentsatz der Fälle durch Injektionen von reinem Pferdeserum bei vorher Schick-positiven Individuen einen negativen Ausfall der Schick-Probe erzielen.

Wir bedienten uns zu diesen Untersuchungen einer seinerzeit von *Schick, Kassowitz* und *Busacchi* angegebenen Methodik. An einer größeren Reihe in kurz vorher durchgeführten Bestimmungen als Schick-positiv erkannter Kinder wurde 6 Stunden *vor* einer intramuskulären Injektion von Normalpferdeserum ein Schick-Test an der Rückenhaut gleichzeitig mit einer entsprechenden Kontrolle mit erhitzter Toxinbouillon angelegt. Eine 2. Schick-Probe nahmen wir *gleichzeitig* mit der Seruminjektion vor, die dritte 24 Stunden *nach* derselben. In späteren Versuchsreihen wurden übrigens auch 48 und 72 Stunden nach der Serumgabe Schick-Proben angestellt.

Es gelang uns nun, bei der Mehrzahl der untersuchten Kinder durch intramuskuläre Injektionen von Pferde-Leer-Serum Toxinreaktionen, welche gleichzeitig mit der Seruminjektion oder 24 Stunden nach derselben gesetzt worden waren, in ihrem Ausfalle deutlich zu beeinflussen. Diese Beeinflussung wurde um so regelmäßiger, je größer die pro Kilogramm Körpergewicht injizierte Serummenge gewählt wurde. Die beste Einwirkung auf die Intracutanproben ergab sich bei Serummengen zwischen 1,5 und 2,5 ccm pro Kilogramm Körpergewicht. Bei etwa $^8/_{10}$ der mit solchen Serummengen vorbehandelten Fälle zeigte sich eine deutliche Einwirkung auf die Schick-Reaktionen im Sinne einer Abschwächung oder völligen Unterdrückung. Noch stärker war die Beeinflussung von Schick-Proben, welche 48 und 72 Stunden nach der Seruminjektion angelegt worden waren.

Eine Beeinflussung des Blutantitoxinspiegels konnten wir bei diesen Untersuchungen nicht feststellen (*Lorenz*). Wir kommen also zu dem

eigenartigen Ergebnis, daß eine Gewebsreaktion auf ein spezifisches Toxin sich durch einen unspezifischen Reiz unterdrücken läßt, ohne daß die Immunität des ganzen Körpers meßbar verändert wird!

Daraus ergibt sich einerseits, daß bei vielen Menschen eine scheinbare Immunität eines Gewebes (Haut) durch unspezifische Reizwirkungen vorgetäuscht werden kann. Andererseits besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, daß bei solchen Individuen eine Diphtherieerkrankung unter der Einwirkung unspezifischer Faktoren sich beeinflussen läßt, ohne daß diese Auswirkung ihren Weg über die bekannten Immunitätsreaktionen des Körpers zu nehmen braucht.

Wir fragten uns nun, ob diese auffallende Beeinflussung von Diphtherietoxinreaktionen durch Injektion von Pferde-Leer-Serum nur vorübergehend ist oder ob nach einiger Zeit dieser unspezifische Einfluß auf die Schick-Reaktion wieder verschwindet wie bei einer passiven Immunisierung. Zur Beantwortung dieser Frage nahmen wir bei 26 Kindern, deren Schick-Reaktion sich seinerzeit durch Pferdeserum hatte beeinflussen lassen, Nachuntersuchungen vor, ebenso bei 13 Schick-positiven, nicht beeinflußbaren Kindern.

Bei allen wurden 3—4 oder 6—8 Monate *nach* der Injektion von Pferdeserum, in einigen Fällen außerdem noch 2—4 Wochen nach derselben Schick-Proben angelegt. Es wurden folgende 3 Gruppen von Kindern unterschieden: 1. 13 Fälle, welche durch Injektion von Pferdeserum sich nicht hatten beeinflussen lassen; 2. 9 Kinder, deren Schick-Reaktionen deutlich abgeschwächt worden waren; 3. 17 Patienten, bei denen die Hautreaktion völlig unterdrückt worden war.

Tab. 1 zeigt eine Aufstellung der Fälle der ersten Gruppe. Trotzdem hier selbst die 48 Stunden *nach* der Seruminjektion angestellten Schick-Proben in keiner Weise beeinflußt worden waren, finden wir bei 8 von insgesamt 13 Fällen nach 3—4 bzw. 6—8 Monaten negativen Ausfall der Intracutanproben. Es war also mehrere Monate *nach* der Serumgabe zum Verschwinden der Schick-Reaktion gekommen. Bei 2 Kindern (Tab. 1, Nr. 12 und 13) war dies schon 2—4 Wochen nach erfolgter Injektion des Leer-Serums der Fall! Es ergibt sich also die Tatsache, daß von 13 unmittelbar nach der Serumeinspritzung noch „Schick-positiven" Individuen bei Nachuntersuchungen wenige Wochen bis mehrere Monate später nur noch 5 ihre positive Reaktion beibehalten hatten.

Die Ergebnisse der Nachuntersuchungen bei der 2. Gruppe sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Von 9 Untersuchten reagieren 3 Fälle (Nr. 20, 21 und 22) bei der späteren Prüfung negativ. 3 Kinder zeigen schon 2—4 Wochen nach der Injektion des Pferde-Leer-Serums völlige Unterdrückung der Intracutanprobe. Eines dieser 3 Kinder (Nr. 19) sowie 5 andere Patienten reagierten nach 6—8 Monaten „Schick-positiv" (Tab. 2, Nr. 14—18).

Tabelle 1. *Nachprüfung unbeeinflußt gebliebener Fälle.*

Nr.	Name	Alter in Jahren	Schick-Reaktion vor Seruminjektion	Pferdeserum Hämostix ccm	Schick-Reaktion nach Seruminjektion 24—48 Stunden	2—4 Monate	3—4 Monate	6—8 Monate
1	Johann R. .	10	11:12	8	15:17	—	—	pos.
2	Ruth D. . .	4	15:14	8	15:16	—	—	„
3	Alfred D. . .	6	14:14	9	15:14	—	—	„
4	Werner K. .	3	12:12	17	14:14	—	—	„
5	Hanni G. . .	13	15:16	60	15:15	—	—	„
6	Margot H. .	8	13:15	8	12:14	—	—	θ
7	Josef Z. . .	4	12:14	8	12:15	—	—	θ
8	Henny H. .	4	15:12	9	15:12	—	—	θ
9	Peter K. . .	5	12:15	18	12:12	—	—	θ
10	Hilde W. . .	9	12:12	50	14:14	—	—	θ
11	Irmgard K. .	6	15:15	35	16:16	—	—	θ
12	Günther M. .	10	15:12	50	16:16	θ	θ	—
13	Anton G. . .	8	15:18	40	18:20	θ	θ	—

Über die Ergebnisse der Nachprüfung bei der 3. Gruppe gibt uns Tab. 3 folgende Auskunft: Von 17 untersuchten Kindern reagieren 11 nach 3—4 und 6—8 Monaten negativ. 6 Kinder sind nach 6—8 Monaten wieder Schick-positiv geworden (Tab. 3, Nr. 34—39).

Das Ergebnis unserer Nachprüfungen läßt sich also dahin zusammenfassen, daß einige der durch Pferde-Leer-Serum nicht oder nur leicht beeinflußbaren Kinder wenige Wochen, ja sogar mehrere Monate nach der Seruminjektion doch noch Schick-negativ reagieren, während andere, die sich zuerst gut beeinflussen ließen, nach denselben Zeitabschnitten wieder Schick-positiv wurden. Das Verhältnis von „positiv" zu „negativ" Reagierenden war 17 : 22, d. h. etwa die Hälfte aller untersuchten Kinder (ähnliche Proportionen in den 3 Gruppen bei allerdings kleinen Zahlen!) reagieren $^1/_2$—$^3/_4$ Jahre nach einer Pferde-Leer-Seruminjektion Schick-negativ.

Es ist bei den ziemlich großen Zeitabschnitten, die von unseren ersten Untersuchungen bis zu den Nachprüfungen verstrichen waren,

Tabelle 2. *Nachprüfung beeinflußter Fälle (Abschwächung der Schick-Proben).*

Nr.	Name	Alter in Jahren	Schick-Reaktion vor Serum-injektion	Pferde-serum Hämostix	Schick-Reaktion			
					24—48 Stunden	2—4 Monate	3—4 Monate	6—8 Monate
				ccm	nach Seruminjektion			
14	Wilhelm H. .	5	14:15	9	12:12	—	—	pos.
15	Karl M. . .	2	12:12	9	10:10	—	—	„
16	Anneliese A. .	4	16:17	16	10:8	—	—	„
17	Carmen B. .	8	12:12	45	10:10	—	—	„
18	Martha Sch. .	8	12:12	50	10:8	—	—	„
19	Helga E. . .	4	20:20	35	12:12	θ	pos.	—
20	Margar. D. .	6	16:16	40	8:11	—	—	θ
21	Max R. . .	2	12:14	30	10:11	θ	θ	—
22	Giesbert H. .	11	12:12	60	10:10	θ	θ	—

natürlich möglich, daß in der ersten Gruppe, den nichtbeeinflußbaren Kindern, inzwischen durch serologische Reifung oder Kontakt mit dem Erreger Immunisierung erfolgt ist. Dasselbe ist vielleicht auch für die beiden anderen Gruppen anzunehmen.

Aber auch die Möglichkeit, daß durch die vorhergegangene Leer-Seruminjektion eine Spätwirkung auf die Schick-Positiven noch nach Wochen zustande kommt und Monate anhält, ist nicht von der Hand zu weisen, und die Resultate unserer Nachprüfungen sprechen zum mindesten nicht dagegen.

Jedoch sind diese Schlußfolgerungen sehr hypothetisch, und die objektive Beurteilung der Nachuntersuchungen erlaubt nur folgende Feststellung:

Nach 3—6 Monaten haben sich die Verhältnisse so stark verändert, daß etwa die Hälfte der vorher „Schick-positiv" reagierenden Kinder jetzt eine negative Hautprobe aufweisen und umgekehrt die Hälfte der früher Schick-negativen jetzt positiv reagieren.

Wir glauben nicht, daß der durch Injektion von Pferdeserum erzielbare Umschlag der Schick-Probe einer echten Immunität gegen Diphtherie gleichzusetzen wäre. Das zeigen uns deutlich 2 Beobachtungen, die wir im Laufe unserer Untersuchungen machen konnten.

Fall 1. Hilde K., $3^1/_2$ Jahre, reagierte vor der Seruminjektion stark positiv (20:20); 48 Stunden nach der Serumgabe völlige Unterdrückung der folgenden

Tabelle 3. *Nachprüfung beeinflußter Fälle (Unterdrückung der Schick-Proben).*

Nr.	Name	Alter in Jahren	Schick-Reaktion vor Seruminjektion	Pferdeserum Hämostix ccm	Schick-Reaktion nach Seruminjektion 24—48 Stunden	2—4 Monate	3—4 Monate	6—8 Monate
23	Wilhelm G. .	3	14:12	9	θ	—	—	θ
24	Elisabeth K..	2	16:15	17	θ	—	—	θ
25	Heinz E. . .	4	11:13	18	θ	—	—	θ
26	Juliane S. .	4	15:17	35	θ	—	—	θ
27	Anneliese O..	6	20:20	45	θ	—	—	θ
28	Mathilde D..	10	15:15	50	θ	—	—	θ
29	Emmi Sch. .	6	16:16	45	θ	—	—	θ
30	Josef R. . .	10	15:15	55	θ	—	—	θ
31	Dietrich B. .	$3^1/_2$	12:12	30	s.	θ	θ	—
32	Anneliese A..	3	18:14	30	θ	—	θ	—
33	Margot D. .	2	12:12	25	θ	θ	θ	—
34	Konrad R. .	2	14:14	16	θ	—	—	pos.
35	Ottilie M.. .	7	15:15	25	θ	—	12:14	„
36	Liesel Sch. .	8	15:16	50	θ	—	—	„
37	Heinz F. . .	6	12:14	50	θ	—	—	„
38	Hans Sch. .	$2^1/_2$	14:14	30	θ	—	—	.
39	Käthe Sch. .	2	12:12	25	θ	—	—	„

Intracutanprobe. Weitere Nachprüfung der Schick-Probe 16 Tage nach der Seruminjektion ergab den gleichen Befund. Trotz negativer Schick-Probe erkrankt das Kind 14 Tage später unter den Zeichen einer *Nasendiphtherie*. Klinisch deutlich nachweisbare Beläge am Septum nasi, starker, blutig-eitriger Schnupfen, Fieber, Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Im Nasenabstrich finden sich bei direkter Untersuchung und in der Kultur reichlich Diphtheriebacillen.

Fall 2. Bei Franz W., 7 Jahre alt, mit ebenfalls stark positiver Schick-Reaktion, wird 48 Stunden nach einer intramuskulären Injektion von Normalpferdeserum die Schick-Reaktion negativ, ebenso eine weitere, die 72 Stunden nach der Serumgabe gesetzt wurde. 8 Tage später erkrankt der Junge unter dem Bilde einer typischen *Nasendiphtherie* mit diphtherischen Membranen und stark blutig-eitrigem Ausfluß. Auch hier ergibt die bakteriologische Untersuchung Diphtheriebacillen.

Diese beiden Fälle zeigen deutlich, daß *trotz Negativwerden der Toxinreaktionen keinerlei wirksamer Schutz gegen eine Erkrankung an Diphtherie erreicht worden ist.* Sie sind uns ein Beweis mehr für die schon vielfach beschriebene Beobachtung, daß der negative Ausfall der Schick-Probe uns keine sicheren Aufschlüsse über Empfänglichkeit oder Unempfänglichkeit für Diphtherie geben kann (vgl. *Dörr*, *Jensen*, Berichte des Völkerbundes usw.).

Vergleichen wir nun die Veränderungen, die wir durch Injektion von Pferdeserum im Ausfalle der Schick-Proben bei der überwiegenden Mehrzahl der Schick-positiven Kinder hervorrufen konnten, mit dem Umschlage der positiven in die negative Reaktion, wie er im Verlaufe von Schutzimpfungen gegen Diphtherie eintritt, so erhebt sich die Frage, ob nicht dieses Negativwerden wenigstens zum Teil durch einen ähnlichen Wirkungsmechanismus bedingt ist, und ob nicht trotz negativem Ausfall der Schick-Probe der frühere Zustand der Schutzlosigkeit gegen eine Diphtherieerkrankung fortbesteht. In diesem Sinne würden die Untersuchungen von *Kellogg* und *Stevens* sprechen, welche bei etwa $^1/_4$ der Fälle, die nach der Immunisierung Schick-negativ geworden waren, keine nennenswerte Mengen von Antitoxin im Blute nachweisen konnten. Bemerkenswert sind ferner Untersuchungen von *Pockels* über aktive Immunisierung mit abgetöteten Diphtheriebacillen. Es gelang ihm, durch perorale Verabreichung von abgetöteten Diphtheriebacillen 28 von 32 untersuchten Kindern innerhalb von 4—7 Wochen Schick-negativ zu machen. Bestimmungen des Diphtherieantitoxintiters im Blut ergaben jedoch stets Werte von weniger als 0,01 A.-E. in 1 ccm.

Wenn wir nun versuchen, auf Grund der Beobachtungen, die in der Literatur bekannt geworden sind sowie auf Grund unserer eigenen Erfahrungen zu einer Beurteilung über den Wert der Schick-Probe bei der aktiven Immunisierung gegen die Diphtherie zu kommen, so müssen wir stets die große Zahl der Fehlerquellen berücksichtigen, die dabei eine Rolle spielen können. *Man kann mittels der Schick-Probe weder den zu schützenden Bevölkerungsanteil richtig erkennen, noch kann mit ihrer Hilfe der Immunisierungserfolg einwandfrei beurteilt werden.* In einer kleinen Skizze soll dies näher erläutert werden. Es wurden dabei die durch die Mängel der Schick-Probe entstehenden Abweichungen möglichst niedrig angenommen; tatsächlich dürften sie in einem wesentlich höheren Prozentsatze in Erscheinung treten.

Aus den großen Statistiken, vor allem aus Amerika (*Park*, *Zingher* u. a.) wissen wir, daß im Schulalter die Zahl der Schick-positiven und -negativen Individuen jeweils ungefähr 50% beträgt. Auf Grund des negativen Ausfalls der Hautreaktion werden nun 50% aller Kinder von vornherein von der Immunisierung ausgeschlossen. Ein nicht geringer Teil dieser Kinder besitzt aber trotz negativem Ausfall der Intracutanprobe keine nennenswerten Mengen von Diphtherieantitoxin im Blute. Eine vorsichtige Schätzung dürfte Prozentzahlen von 30—40% für diese Fälle ergeben.

D. h. mit anderen Worten, daß 15—20% aller Kinder überhaupt *schon bei Beginn* einer auf Grund des Ausfalles der Schick-Reaktion unternommenen Auswahl, obschon sie empfänglich sind, gar nicht zur Impfung herangezogen werden können.

Nehmen wir nun weiter an, daß bei den anderen 50% der Fälle (Schick-positive) die Schutzimpfungen ausnahmslos und lege artis durchgeführt wurden. Aus den zahlreichen Statistiken über die Ergebnisse der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie, die sich zum Teil auf ein sehr großes Zahlenmaterial stützen, ist uns bekannt, daß ungefähr 10—15% aller Individuen sich refraktär verhalten. Bei diesen Individuen kommt es nicht einmal zum Negativwerden der Hautprobe. Da sich bei positivem Ausfalle der Schick-Probe *stets* Antitoxinwerte von weniger als $^1/_{100}$ A.-E. im Kubikzentimeter Serum befinden, kann hier von einem Erfolge

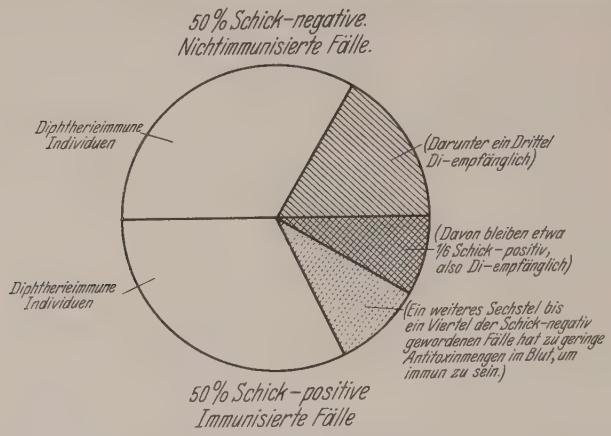


Abb. 1. Die zu schützende Bevölkerung besteht je zur Hälfte aus Schick-positiven und Schick-negativen Individuen:

Gesamtzahl der Empfänglichen nach vollendeter Immunisierung 30—40%. Dazu kommt noch eine ganze Reihe von Individuen, bei denen durch *Übermüdung, nach starkem Schwitzen und ähnlichen unspezifischen Einwirkungen* die Unempfänglichkeit gegen Diphtherie zeitweise schwindet, so daß der Prozentsatz der Empfänglichen sich noch erhöhen wird.

der Schutzimpfung nicht gesprochen werden. Aber auch von den Individuen, die nach erfolgter Schutzimpfung negative Reaktionen aufweisen, lassen etwa 25% (*Kellogg* und *Stevens*) eine Erhöhung ihres Diphtherie-Antitoxinspiegels vermissen. Hier erweist sich recht deutlich die Unzulänglichkeit der Diphtherie-Toxinprobe in der Beurteilung des Immunisierungserfolges.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß *nach Beendigung einer solchen Schutzimpfungsaktion gegen die Diphtherie mindestens 30 bis 40% aller Kinder des Immunisierungsbezirkes so wenig geschützt sind, daß von einem zuverlässigen Erfolg nicht die Rede sein kann.* Dieser Mißerfolg beruht zu einem großen Teil auf den verschiedenen Mängeln, welche der Schick-Reaktion anhaften.

Wir kommen also zu dem Schlusse, daß die Intracutanprobe für die Bewertung von Maßnahmen zur aktiven Schutzimpfung nicht geeignet ist. Alle Ergebnisse von Immunisierungsversuchen, bei denen die Auswahl der Fälle und die Prüfung des Enderfolges nur durch Anstellung von Schick-Reaktionen erfolgten, sind daher nicht verwertbar.

Nun läßt sich die Fragwürdigkeit der negativen Schick-Reaktion etwas einschränken, dadurch, daß man die Hautprobe nach dem Vorschlage von *Curth* und *Lorenz* bei den nichtreagierenden Impflingen 1—2mal wiederholt. Es wird dann ein bestimmter Anteil der scheinbar immunen Prüflinge Schick-positiv reagieren, parallel dazu wird sich herausstellen, daß bei diesen Individuen — wie immer, wenn die Schick-Probe positiv ausfällt — der Antitoxingehalt des Blutes stark abgefallen ist auf Werte unter $^1/_{25}$ A.-E. pro Kubikzentimeter.

Da erhebt sich die Frage, ob man nicht *besser* die Auswahl der zu Schützenden sowie den Immunisierungserfolg an Hand von *Bestimmungen des Antitoxinspiegels im Blute* verfolgen wird.

Nun ist es aber technisch unmöglich, bei allen in größerem Maßstabe durchgeführten oder durchzuführenden Schutzimpfungen sorgfältige mehrmalige Bestimmungen des Antitoxintiters im Blute anzustellen. Es wird daher eine solche Kontrolle des Impferfolges immer nur auf kleine Versuchsreihen beschränkt bleiben können.

Dazu kommt aber noch ein weiterer Umstand: Auch der erfolgte Anstieg des Diphtherieantitoxintiters im Blutserum gibt uns noch keine sichere Gewähr für das Zustandekommen eines *dauernden* Schutzes gegen eine Diphtherieerkrankung. Die Untersuchungen *Hamburgers* und seiner Schüler haben uns gezeigt, daß es schon bei gesunden Individuen unter gewissen Umständen zu bedeutenden Schwankungen des Diphtherieantitoxintiters kommen kann mit Abfall der Antitoxinwerte unter die Grenze, die wir nach *v. Behring* als zum Schutze gegen Diphtherie notwendig ansehen müssen. Ferner konnten *Siegl*, später auch *Curth* und *Lorenz* den Nachweis erbringen, daß schon kleinste spezifische Reize imstande sein können, einen Absturz vorher hoher Antitoxinwerte im Blute herbeizuführen (vgl. hierzu auch *Hottinger* und *Quack*).

Aber auch unspezifische Einwirkungen vermögen den Immunitätszustand eines Menschen grundlegend zu verändern. Am bekanntesten ist die Tatsache, daß das Personal der Diphtheriestationen, Ärzte wie Schwestern, immer dann erkranken, wenn sie überanstrengt sind und nicht genügend Schlaf finden. Unter dem Einfluß körperlicher Ermüdung, diffuser Schweißausbrüche usw. wird auch die Schick-Probe bei negativ reagierenden Individuen wieder positiv, der Antitoxingehalt des Blutes sinkt ab (*Zlatogoroff* und *Kostereff*; *Neill*, *Gaspari*, *Mosley* und *Sugg*).

Ein Teil der Fälle, die kurz nach Abschluß der Immunisierung einen Anstieg ihrer Antitoxinwerte im Blute aufweisen, wird also nach verhältnismäßig kurzer Zeit zugleich mit oder ohne Abfall der Antitoxinwerte wiederum diphtherieempfänglich sein. Denn dabei handelt es sich um *schlechte Antitoxinbildner* oder um *labile Individuen* (vgl. *Seligmann* und *Hamburger*). Gerade die schlechten Antitoxinbildner bzw. die labilen, auf spezifische, kleinste Reize wie auch auf unspezifische Einwirkungen

reagierenden Menschen sind bei einer Diphtherieepidemie am meisten gefährdet.

Wie wir nun aber aus den epidemiologischen Untersuchungen der letzten Jahrzehnte wissen, genügt es bereits, daß 10—20% Empfängliche innerhalb der Bevölkerung vorhanden sind, damit eine ausgedehnte Diphtherieepidemie zustande kommen kann (*Gottstein*).

So möchten wir die eingangs gestellten Fragen dahin beantworten, daß die verschiedenen Methoden der Schutzimpfung nur dann Aussicht auf Erfolg haben, wenn entweder die ganze Bevölkerung geimpft wird oder wenn es gelingt, die „*labilen*" und die *schlechten Antitoxinbildner*" herauszufinden und zu schützen.

Die Frage nach dem Erfolg der Impfung läßt sich nicht mit Sicherheit auf indirektem Wege, dem des Analogieschlusses, beantworten. Das Auftreten gleicher Antikörper bzw. gleichartiger Veränderungen der Hautreaktivität nach dem Überstehen der Krankheit wie nach der Impfung läßt den Schluß nicht zu, daß damit die notwendigen und hinreichenden Bedingungen eines wirksamen Schutzes erfüllt sind. Diese Reaktionen können bloße Begleitphänomene des Immunisierungsprozesses sein (vgl. *Dörr*). Auf Grund eines derartigen Analogieschlusses sind wir nicht berechtigt, auf eine durch die Impfung erzielte Immunität gegen die natürliche Erkrankung zu schließen.

Den besten und einzigen Weg zur Erkenntnis sehen wir mit vielen anderen in ganz genauer — statistisch epidemiologischer — Erfassung und Gegenüberstellung von 2 Gruppen, geimpfter und nichtgeimpfter Menschen, die unter denselben Bedingungen leben.

Literaturverzeichnis.

Curth u. *Lorenz*, Z. Kinderheilk. **1933**. — *Dörr*, Klin. Wschr. **1932**, Nr 34, 1409. — *Friedberger*, Monographie über Diphtherieepidemien usw. Urban u. Schwarzenberg 1931. — *Gottstein*, Epidemische Studien über Diphtherie und Scharlach. Berlin: Julius Springer 1895 — Die Periodizität der Diphtherie und ihre Ursachen. Berlin: Hirschwald 1903. — *Hamburger*, Mschr. Kinderheilk. **31**, 376 (1926). — *Hottinger*, Z. Gesdh.verw. **1932**, H. 8, 174. — *Hottinger* u. *Lorenz*, Klin. Wschr. **10**, Nr 51 (1931) — Z. exper. Med. **82**, 719—741 (1932). — *Hottinger* u. *Quack*, Z. Kinderheilk. **1933** (dieses Heft). — *Jensen*, Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk., Dresden 1931. Berlin: F. C. W. Vogel 1932. S. 184—189. — *Kellogg* u. *Stevens*, J. amer. med. Assoc. **89**, 273. — *Kierstein*, Zbl. Gynäk. **1918**. — *Kolle*, *Prigge* u. *Fischer*, Med. Klin. **1932**, 41—44. — *Lorenz*, Wien. klin. Wschr. **1932**, Nr 45. — *Neill*, *Gaspari*, *Mosley* u. *Sugg*, J. of Immun. **21**, 101 (1931). — *Park* u. *Zingher*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, Nr 7 (1924). — *Pockels*, Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 24, 1017—1018. — *Rominger*, Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Leipzig **1912** — Mschr. Kinderheilk. **24**, 639 (1913) — Z. Kinderheilk. **23**, 47 (1919). — *Schick*, *Kassowitz* u. *Busacchi*, Z. exper. Med. **4**, 83—148 (1916). — *Siegl*, Arch. Kinderheilk. **88**, H. 2/3. — *Zlatogoroff* u. *Kostereff*, C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 96 (1931).

Düsseldorf, Kinder- und Infektionsklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein*.)

Beitrag zur Komplementbindungsreaktion bei Scharlach.

Von

Erich Miebach.

Seit *Wassermann*, gemeinsam mit *Bruck* und *Neissner*, im Jahre 1906 die ersten Mitteilungen über den Nachweis der Lues durch Komplementbindung veröffentlicht hat, wurde diese serologische Reaktion auch bei den verschiedensten Krankheiten angestellt. Dabei machten zuerst *Much* und *Eichelberg* die Erfahrung, daß bei etwa 40% der von ihnen untersuchten Scharlachfälle die WaR. während und einige Wochen nach Ablauf der Erkrankung positiv ausfiel. Spätere Nachprüfungen ergaben zwar meist nur niedrigere Prozentzahlen, doch blieb die Tatsache bestehen, daß im Verlaufe mancher Infektionskrankheiten, besonders des Scharlach eine Komplementbindung auftritt bei Patienten, die sicher keine Luiker sind und deren Seren sonst nie eine positive WaR. hervorriefen.

Es folgte eine Reihe von Arbeiten, so von *Jochmann*, *Toepfer*, *Meier*, *Teissier*, *Haendel* und *Schultz*, die alle, wie auch *Much* und *Eichelberg*, wäßrigen Luesleberextrakt verwandten und zu den verschiedensten Ergebnissen kamen. Auch die Untersuchungen von *Halberstädter*, *Müller*, *Hoehne*, *Jakobovics*, *Bruck* und *Montavani*, die mit alkoholischen Extrakten arbeiteten, bestätigen nur zum Teil die Beobachtungen *Muchs* und *Eichelbergs*. Sie ergaben außerdem, daß der positive Ausfall der WaR. bei Scharlach zeitlich begrenzt ist und selten länger als bis zur 10. Woche anhält. Auch mit alkoholischen Extrakten aus normalen Menschen- und Pferdeherzen, wie sie sich bei der WaR. bewährt haben, konnten *Seligmann*, *Boas*, *Hauge* und *Nylander* hin und wieder eine Hemmung der Hämolyse bei Scharlach hervorrufen. Bei allen diesen Untersuchungen ergab sich aber, daß nicht alle unter gleichen Bedingungen bereiteten Extrakte eine Komplementbindung bewirkten und daß selbst mit denselben Antigenen und Seren verschiedene Ergebnisse erzielt wurden. Es lag nun nahe, zu versuchen, spezifische Extrakte herzustellen, die nur mit Scharlachseren eine Hemmung der Hämolyse hervorriefen. Damit wäre ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel zur Erkenntnis flüchtiger oder uncharakteristischer Exantheme geliefert worden.

Haendel und *Schultz* verwandten zuerst in Anlehnung an die WaR. Scharlachleberextrakte, *Isabolinsky* u. a. Autoren Organextrakte aus Milz und Lunge von Scharlachleichen. Ein wirklich spezifisches Antigen wurde nicht gefunden.

Ausgehend von der Annahme, daß hämolytische Streptokokken die Erreger des Scharlach seien oder doch eine Bedeutung für das Krankheitsbild des Scharlach haben, und um diese Theorie zu beweisen, versuchten zuerst *Dopter* und *Berenska*, allerdings vergebens, eine Komplementbindung bei Scharlach mit Antigenen aus hämolytischen Streptokokken zu erreichen. Auch *Schleisner*, *Margulies*, *Uffenheimer*, *Liverato*, *Caronia*, *Di Cristina* und *Selma Meyer* verwandten Streptokokkenextrakte oder aber Extrakte aus Scharlachhautschuppen. Aber auch diese Antigene zeigten keine absolute Spezifität.

1928 berichtete nun *Langer* und *von Naumann* über erfolgreiche Versuche, die sie in dieser Richtung anstellten. Sie benutzten zur Herstellung ihrer alkoholischen Extrakte nur solche hämolytischen Streptokokken, die von Scharlachkranken stammten, und konnten mit diesen Antigenen in 89 Reaktionen bei 56 von 64 untersuchten Scharlachfällen eine positive Komplementbindungsreaktion feststellen. Die 8 negativen Ergebnisse erklären sie damit, daß es sich dabei um solche Streptokokkenstämme handelte, die nicht zur Erzeugung von komplementbindenden Antikörpern geeignet sind. Zur Kontrolle der Spezifität ihrer Extrakte untersuchten sie eine Reihe von anderen Exanthemkrankheiten auf gleiche Weise und fanden nie eine positive Komplementbindungsreaktion. Auch Diphtherieerkrankungen von Streptokokkenträgern ergaben negative Reaktionen; ebenso 14 Fälle von Lues mit positiver WaR. Lediglich in einigen Fällen von Streptokokkenangina sahen sie eine Hemmung der Hämolyse. Von den 64 untersuchten Scharlachfällen zeigten 10 gleichzeitig eine positive WaR.

Da bekanntlich bei den leicht verlaufenden Scharlachfällen, speziell den flüchtigen Exanthemen des Kleinkindesalters, die klinische Diagnose außerordentlich schwierig ist, da aber gerade bei diesen leichten Fällen die diagnostischen Hilfsmittel und die biologischen Reaktionen uns im Stiche lassen, obschon sie sonst von ziemlicher Sicherheit sind, war es von größter Wichtigkeit, eine so exakte Methode wie die Komplementbindungsreaktion für diagnostische Zwecke zur Verfügung zu haben. Zumal die *Langer*sche Methode versprach hier große Aussicht auf Erfolg.

Auf Anregung von Herrn Dozent Dr. *Hottinger* fiel mir die Aufgabe zu, zu untersuchen, wieweit sich die Komplementbindungsreaktion nach der *Langer*schen Methode klinisch verwerten läßt.

Wir stellten uns folgende Fragen:

1. Ist die Reaktion unbedingt spezifisch für Scharlach?

2. Ist sie zeitlich an den Ablauf der Erkrankung gebunden?

3. Wenn die Antigene spezifisch für Scharlachserum sind, ist diese Spezifität durch das Vorhandensein von hämolytischen Streptokokken bzw. deren Toxine bedingt?

4. Wie verhalten sich andere Infektionskrankheiten?

5. Gibt Luikerserum nie eine positive Reaktion?

Um nach Möglichkeit alle Fehlerquellen, die durch eine von der vorgeschriebenen abweichende Technik entstehen können, zu vermeiden, legten wir besonderen Wert auf Befolgen der von *Langer* angegebenen Methodik. Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Prof. *Langer* war es uns möglich, in seinem Laboratorium die Herstellung der Extrakte kennenzulernen.

Es sei nun noch einmal die von *Langer* angegebene Methodik der Antigenbereitung angeführt (wörtlich):

1. 24stündige Streptokokkenkulturen auf Löffler-Serum werden mit Kochsalz abgeschwemmt und ohne Abtötung durch Hitze mit 0,5% Phenol (1 : 10) versetzt. Die Extrakte werden auf eigenhemmende Wirkung austitriert und als Gebrauchsdosis eine unterhalb der Eigenhemmung liegende Dosis gewählt. Die Extrakte verändern beim Aufbewahren ihren Titer, so daß die Austitrierung der eigenhemmenden Dosis öfter vorgenommen werden muß. Konstantere Extrakte erhält man, wenn man die lebenden Aufschwemmungen mit gleichen Mengen Alkohol versetzt und das alkoholische Gemisch 8 Tage bei 37° aufbewahrt. Die Gebrauchsdosis betrug durchschnittlich 0,1—0,2 ccm.

2. Das zu untersuchende Serum wird nicht inaktiviert, die Gebrauchsdosis beträgt 0,1 ccm. Es hat sich gezeigt, daß durch die Erhitzung auf 56° die Reagine zum Teil zerstört werden, so daß in vielen Fällen eine negative Reaktion erzielt wird. Komplement und hämolytisches System in üblicher Dosierung ($^1/_2$ Dosen). Die Reaktion wird nach 2 stündigem Aufenthalt bei 37° abgelesen und nach 24 Stunden kontrolliert. Soweit die Technik von *Langer*.

Wir verwandten stets die als konstanter bezeichneten Alkoholextrakte, und zwar betrug auch bei uns die Gebrauchsdosis meist 0,2 ccm, doch schwankten an verschiedenen Tagen auch diese konstanten Extrakte in ihrer eigenhemmenden Wirkung. Zur Kontrolle stand uns ein Stamm hämolytischer Streptokokken sowie eine geringe Menge Extrakt zur Verfügung, die uns Herr Prof. *Langer* freundlicherweise übersandt hatte. Uns erschien das Abschwemmen der Streptokokken von Löffler-Platten mit einem Glasspatel als ungenaue Methode, denn hierbei läßt sich ein Massieren des Nährbodens nicht vermeiden, so daß stets Bestandteile des Nährbodens in die Extrakte gelangen. Wir suchten deshalb von vornherein einen möglichst sauberen Streptokokkenextrakt herzustellen. Wir impften isolierte hämolytische

Streptokokken auf Aldershoff-Bouillon, die wir nach 24stündigem Bebrüten zentrifugierten, das Zentrifugat 2—3mal auswuschen und daraus unter Zusatz von Alkohol, NaCl und Phenol einen Extrakt herstellten. Auch die Gebrauchsdosis dieser Extrakte betrug durchschnittlich 0,2 ccm. Zur Kontrolle des hämolytischen Systems wurde bei allen Versuchsreihen die WaR. mit einem bewährten Luesleberextrakt und Wassermann-negativen und einmal Wassermann-positiven Mischserum angesetzt. Um Eigenhemmungen zu vermeiden, wurden stets Serum- und Extraktkontrolle zu jeder Reaktion gemacht.

Einige Tabellen mögen Aufschluß geben über unsere ersten Versuchsreihen mit Extrakten, die teils nach der *Langer*schen Methode, teils nach unserer eigenen hergestellt wurden:

Tabelle 1.

Nr.	Name		Extrakte										Serumkontrolle
			Löffler	Aldershoff	Löffler	Aldershoff	Löffler	Aldershoff	Löffler	Aldershoff	Löffler	Aldershoff	
			1	1a	2	2a	3	3a	4	4a	5	5a	
1	I. S.	Scharlach 1. Woche . .	+	+	—	—	++	—	—	—	—	—	—
2	M. H.	„ 1. „ . .	+	—	—	—	++	—	++	+	+	+	—
3	S. D.	„ 1. „ . .	+	—	—	—	++	—	++	+	—	—	—
4	F. S.	„ 1. „ . .	+	—	—	—	++	—	++	+	—	—	—
5	K. St.	„ 1. „ . .	+	—	—	—	++	—	+	+	—	—	—
		Extraktkontrolle . . .	+	+	—	—	+	—	—	+	+	—	—

Tabelle 2.

Nr.	Name		Extrakte										Serumkontrolle
			Löffler	Aldershoff	Löffler	Aldershoff	Löffler	Aldershoff	Löffler	Aldershoff	Löffler	Aldershoff	
			1	1a	2	2a	3	3a	4	4a	5	5a	
1	H. B.	Scharlach 1. Woche . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	H. K.	„ 1. „ . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	K. H.	„ 1. „ . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	K. M.	„ 1. „ . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	F. Sch.	„ 1. „ . .	—	—	+	++	—	++	—	—	—	—	—
		Extraktkontrolle . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Wie ersichtlich, ist das Resultat sehr wenig einheitlich. In der ersten Versuchsreihe (Tab. 1) zeigten von 10 Extrakten 5 Eigenhemmung, trotzdem die Gebrauchsdosis im Vorversuch genau austitriert war. In der Tab. 3 wurden Fälle zu verschiedenen Zeiten der Erkrankung

Tabelle 3.

Nr.	Name		Extrakte: Löffler 1	Aldershoff 1a	Löffler 2	Aldershoff 2a	Löffler 3	Aldershoff 3a	Löffler 4	Aldershoff 4a	Löffler 5	Aldershoff 5a	Serumkontrolle
1	F. S.	Scharlach 3. Woche	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	A. A.	„ 2. „	+	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—
3	H. K.	„ 2. „	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	B. H.	„ 2. „	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	Chr. M.	„ 2. „	++	—	—	—	—	++	++	—	—	—	—
6	G. E.	„ 5. „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	A. O.	„ 1. „	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—
8	F. B.	„ 12. „	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Extraktkontrolle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Die Extrakte 1—5 waren nach *Langer*scher Technik aus hämolytischen Streptokokken von Löffler-Nährböden hergestellt, die von 1a bis 5a aus hämolytischen Streptokokken aus Aldershoff-Bouillon.

von der 1.—12. Woche gewählt. Bei der geringen Zahl der positiven Reaktionen kann noch kein Schluß auf die zeitliche Begrenzung der komplementbindenden Eigenschaft des Scharlachserums gezogen werden.

Tab. 4 zeigt Versuche sowohl mit den *Langer*schen wie auch mit unseren eigenen Extrakten und mit einem Antigen, das wir aus einem von *Langer* gezüchteten hämolytischen Streptokokkenstamm herstellten:

Tabelle 4.

Nr.	Name		Extrakte: Stamm von Langer 1	eigener Stamm 2	eigener Stamm 3	eigener Stamm 4	eigener Stamm 5	eig. Stamm 6	Stamm von Langer 7	Stamm von Langer 8	Stamm von Langer 9	Serumkontrolle
1	B. H.	Scharlach 2. Woche	++		++				++	++	++	—
2	F. H.	„ 3. „	—		++				++	++	++	—
3	A. W.	„ 2. „	—		—				++	++	++	—
4	Th. L.	„ 4. „	—	gehemmt	++	gehemmt	gehemmt	gehemmt	++	++	++	—
5	K. W.	„ 3. „	++		++				++	++	++	—
6	F. H.	„ 4. „	+		+				(+)	(+)	+	—
7	V. L.	„ 5. „	+		+				+	(+)	+	—
8	B. K.	„ 3. „	++		+				++	(+)	+	—
9	H. W.	„ 4. „	(+)		+				+	(+)	+	—
10	W. H.	„ 3. „	+		+				(+)	(+)	++	—
		Extraktkontrolle	—	++	—	++	++	+	—	—	(+)	

		Gebr.-Dosis
1	Extrakt aus einem hämol. Streptokokkenstamm von *Langer*	0,2 ccm
2 u. 3	„ „ eigenem Streptokokkenstamm	0,2 „
4 u. 5	„ „ „ „	0,3 „
6	„ „ „ „	0,2 „
7—9	„ von *Langer*	0,2 „

Auch in dieser Versuchsreihe zeigten wieder 5 von 9 Extrakten Eigenhemmung, darunter auch 1 Extrakt von *Langer*, trotz Benutzung der angegebenen Gebrauchsdosis von 0,2 ccm. Die Tatsache, daß der von uns aus einem *Langer*schen Stamm hergestellte Extrakt 1 ganz andere Reaktionen zeigt, als die von *Langer* selbst bereiteten Antigene 7, 8, 9, ließ uns zum ersten Male vermuten, daß die Wirkung der Extrakte im Sinne der Komplementbindung vielleicht nicht an die darin enthaltenen hämolytischen Streptokokken, sondern an andere Stoffe gebunden sei. Bei der Art der Extraktzubereitung lag es nahe, anzunehmen, daß die Inkonstanz der Antigene durch einen mehr oder weniger hohen Gehalt an Nährbodenextraktivstoffen bedingt ist, weil die sonst noch im Extrakt enthaltenen Chemikalien, wie Alkohol, physiologische Kochsalzlösung und Phenol, in stets gleicher Menge zugesetzt werden und serologisch unwirksam sind. Aus dieser Erwägung heraus stellten wir uns Extrakte in der angegebenen Weise, aber durch Abschwemmen von sterilen, unbeimpften Löffler-Nährböden und ebensolche aus Aldershoff-Bouillon her.

In den Tab. 5, 6 und 7 sind Versuche mit Extrakten aus hämolytischen Streptokokken, wie auch von unbeimpften Löffler-Nährböden zusammengestellt. Und zwar wurden sowohl Seren von Scharlach (Tab. 5) als auch von Pertussis und Diphtherie (Tab. 6 und 7) untersucht.

Tabelle 5.

Nr.	Name		Extrakte aus hämolytischen Streptokokken							Extrakte aus unbeimpfter Löffler-Platte		Serumkontrolle
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	H. P.	Scharlach 2. Woche	+	+	(+)	—	++	—	++	++	++	—
2	W. H.	„ 3. „	(+)	++	(+)	+	+	++	++	+	+	—
3	E. D.	„ 2. „	++	++	(+)	+	++	(+)	+	++	++	—
4	K. R.	„ 4. „	++	++	+	(+)	(+)	—	++	(+)	++	—
5	L. M.	„ 2. „	+	++	(+)	—	+	—	—	+	+	—
6	B. W.	„ 2. „	—	+	(+)	(+)	(+)	—	—	(+)	—	—
7	W. B.	„ 3. „	—	++	—	+	—	+	+	—	—	—
8	M. N.	„ 3. „	(+)	+	—	—	—	+	(+)	—	(+)	—
9	F. H.	„ 2. „	(+)	(+)	—	(+)	+	++	(+)	(+)	+	—
		Extraktkontrolle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 6.

Nr.	Name		Extrakte aus hämolytischen Streptokokken					Extrakte aus unbeimpfter Löffler-Platte		Serumkontrolle
			1	2	3	4	5	6	7	
1	S. B.	Diphtherie	—	—	—	—	+	(+)	++	—
2	W. S.	Scharlach 3. Woche	++	++	++	—	++	++	+	—
3	K. S.	„ 2. „	+	++	+	—	++	++	—	—
4	B. W.	„ 4. „	++	++	++	++	++	++	++	—
5	R. M.	„ 2. „	++	++	++	—	++	++	++	—
6	M. H.	Pertussis	+	++	—	—	—	++	+	—
7	B. W.	„	+	—	+	—	—	—	—	—
8	B. S.	„	++	++	+	—	—	—	—	—
		Extraktkontrolle .	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle 7.

Nr.	Name		Extrakte aus hämolytischen Streptokokken					Extrakte aus unbeimpfter Löffler-Platte		Serumkontrolle
			1	2	3	4	5	6	7	
1	A. L.	Normalserum . . .	++	+	++	++	—	+	++	—
2	N. M.	Pertussis	—	+	+	+	(+)	+	—	—
3	E. H.	„	(+)	—	—	(+)	—	—	(+)	—
4	B. J.	„	—	—	—	—	(+)	—	(+)	—
5	A. H.	„	—	—	+	+	—	(+)	++	—
6	W. H.	„	—	—	—	—	—	—	—	—
7	M. H.	Diphtherie	—	—	—	(+)	—	—	—	—
8	E. H.	„	—	—	—	—	—	—	—	—
9	B. G.	Scharlach 4. Woche	—	—	++	++	—	—	(+)	—
10	G. S.	„ 5. „	—	—	—	+	+	—	(+)	—
11	H. B.	„ 3. „	(+)	++	++	++	(+)	++	++	—
12	W. M.	„ 2. „	(+)	++	(+)	++	—	++	++	—
13	G. D.	„ 4. „	—	—	+	(+)	++	+	(+)	—
14	E. H.	„ 3. „	(+)	(+)	+	(+)	+	(+)	++	—
15	A. G.	„ 2. „	—	++	++	++	++	++	++	—
16	B. S.	„ 3. „	—	(+)	—	++	++	+	++	—
		Extraktkontrolle .	—	—	—	—	—	—	—	—

Wie diese 3 Versuchsreihen zeigen, ergaben unsere durch Abschwemmen von sterilen Löffler-Nährböden gewonnenen Extrakte die gleichen Resultate wie die hämolytischen Streptokokkenextrakte, sowohl bei den Scharlachfällen wie auch bei den übrigen Seren. Da nach diesen Erfahrungen von einer Spezifität der hämolytischen Streptokokken kaum

Tabelle 8.

Nr.	Name		Extrakte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Serumkontrolle
1	H. H.	Scharlach 5. Tag	++	++	++	—	++	++	—	—	++	—	++	++	++	++	—
2	R. H.	„ 5. „	—	—	++	—	+	++	—	++	++	++	++	++	++	++	—
3	M. K.	„ 7. „	++	++	++	++	+	—	—	++	++	++	++	++	++	++	—
4	W. S.	„ 8. „	—	++	++	++	+ +	++	—	++	++	++	++	++	++	++	—
5	A. F.	„ 9. „	—	++	++	++	++	++	—	(+)	++	++	++	++	++	++	—
6	E. T.	„ 10. „	—	++	++	—	++	++	—	+	++	++	+	++	++	(+)	—
7	W. S.	„ 11. „	++	++	++	++	—	++	—	—	++	—	+	++	++	—	—
8	E. E.	„ 14. „	++	—	—	++	++	++	—	—	++	—	—	++	—	+	—
9	W. H.	„ 14. „	++	++	++	++	++	++	—	++	++	++	+	++	+	++	—
10	E. S.	„ 25. „	—	++	++	++	++	++	—	++	++	—	+	++	—	+	—
11	K. A.	„ 35. „	—	—	++	+	++	++	—	++	++	—	+	—	—	++	—
		Extraktkontrolle	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	—	—	—	—	—	.

Tabelle 9.

1	G. H.	Diphtherie	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	E. T.	„	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—
3	E. S.	„	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	—	—	+	+	—
4	D. M.	„	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++	—	—	+	—
5	J. S.	„	—	+	—	—	++	—	—	+	+	++	++	++	++	++	—
6	E. K.	„	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	M. K.	„	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
8	E. D.	„	++	++	++	—	++	(+)	—	++	++	++	++	++	++	++	—
9	C. B.	„	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Extraktkontrollen alle gelöst.

noch die Rede sein konnte, stellten wir uns nun auch noch Antigene aus unbeimpfter Aldershoff-Bouillon her und gleichzeitig auch aus Streptokokken, die nicht von Scharlachfällen stammten. Hiermit wollten wir klären, ob die spezifischen Eigenschaften der Extrakte von der Anwesenheit von Streptokokken, gleich welcher Herkunft, oder von dem Gehalt an irgendwelchen Nährbodenbestandteilen abhängt. Zur Kontrolle wurde außerdem ein Extrakt verwandt, der nur aus Alkohol, physiologischer Kochsalzlösung und Phenol bestand.

Die Resultate zeigen die Tab. 8 und 9, und zwar sind in Tab. 8 11 Scharlachfälle vom 5.—35. Tag der Erkrankung, in Tab. 9 sind 9 Diphtheriefälle zusammengefaßt.

Die 14 Extrakte der Tab. 8 und 9 waren hergestellt aus:

Nr. 1 Scharlachstreptokokken auf Löffler-Nährboden,
„ 2 Pertussisstreptokokken „ „
„ 3 Scharlachstreptokokken „ „
„ 4 „ „ „
„ 5 „ „ „
„ 6 unbeimpftem Löffler-Nährboden,
„ 7 Alkohol, physiologischer Kochsalzlösung und Phenol,
„ 8 Scharlachstreptokokken in Aldershoff-Bouillon,
„ 9 Pertussisstreptokokken „ „
„ 10 Scharlachstreptokokken „ „
„ 11 „ „ „
„ 12 „ „ „
„ 13 unbeimpfter Aldershoff-Bouillon,
„ 14 unbeimpftem Löffler-Nährboden.

Auch diese Versuche zeigen zwar eine fast durchweg positive Reaktion der Scharlachseren, aber mit den unspezifischen Extrakten in fast gleicher Weise wie mit den Extrakten aus hämolytischen Streptokokken. In Tab. 9 fällt auf, daß 2 Diphtherieseren fast mit sämtlichen Extrakten eine Hemmung der Hämolyse bewirken. Dies wird verständlich, wenn man die von *Hentschel* und *Szegö* veröffentlichten Erfahrungen berücksichtigt, nach denen in 85% der mit Diphtherieheilserum behandelten Fälle 3 Tage nach der Injektion eine positive Meinicke-Luesreaktion eintritt. *Hentschel* führt diese Erscheinung auf eine unspezifische Serumveränderung zurück, die ihren Ausdruck in der Serumlabilität findet und zu positivem Ausfall der Luesreaktionen führt.

In einer weiteren Versuchsreihe verwandten wir nochmals Extrakte von hämolytischen Streptokokken, unbeimpfter Aldershoff-Bouillon und ein Antigen, das wir gewannen, indem wir eine mit hämolytischen Streptokokken beimpfte Blutplatte abschwemmten. Mit diesen Extrakten prüften wir Scharlach-, Diphtherie- und Ruhrseren sowie einen Fall von Lues.

Tabelle 10.

Nr.	Name		Extrakte										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1
1	G. H.	Diphtherie	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	–
2	K. S.	Scharlach 3. Woche	—	+	++	—	(+)	(+)	++	+	+	(+)	–
3	W. S.	Diphtherie	—	—	—	—	—	(+)	—	—	—	+	–
4	W. B.	„	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	–
5	E. W.	„	—	—	—	+	++	—	—	—	—	(+)	–
6	B. E.	Lues	++	++	+	++	++	(+)	++	++	+	++	(+
7	K. K.	Ruhr	—	—	—	—	++	—	—	—	—	(+)	(+
8	E. S.	Diphtherie	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	–
9	B. L.	Ruhr	—	(+)	—	—	—	—	—	—	—	(+)	–
10	C. W.	Diphtherie	(+)	(+)	—	+	(+)	—	+	zuwenig Serum			
11	G. H.	„	—	—	(+)	—	—	++	++	(+)	++	++	(+
12	H. P.	Scharlach 2. Woche	++	++	++	++	+	(+)	(+)	++	+	++	–
13	S. U.	„ 2. „	++	+	+	+	++	+	—	—	+	++	(+
14	K. B.	„ 3. „	+	++	(+)	—	—	+	++	(+)	+	+	–
15	E. K.	Ruhr (Lues?) . . .	(+)	++	+	+	++	++	+	++	(+)	++	+
		Extraktkontrolle .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	–

Die 11 Extrakte waren gewonnen aus:

Nr. 1—8 hämolytischen Streptokokken auf Löffler-Nährböden,
„ 9 unbeimpftem Löffler-Nährboden,
„ 10 hämolytischen Streptokokken auf Menschenblutplatte,
„ 11 unbeimpfter Aldershoff-Bouillon.

Auch hier sehen wir wieder häufiger positive Reaktionen der Scharlachseren. Serum Nr. 6, das von einem Patienten mit sicherer Lues II und positiver WaR. stammt, gibt mit allen Extrakten eine Hemmung der Hämolyse. Ebenso Serum Nr. 15 eines ruhrkranken Kindes, bei dem zwar jetzt die WaR. negativ ist und auch nach Provokation mit Neosalvarsan bleibt, das aber vor etwa 1 Jahr eine antiluische Kur durchgemacht hat wegen sicherer kongenitaler Syphilis. Hiernach scheint es fast, als seien unsere Extrakte noch empfindlicher auf labile Seren eingestellt als die bewährten Luesleber- und Rinderherzextrakte. Das läßt sich dadurch erklären, daß die Gebrauchsdosis unserer Antigene stets dicht an die untere Grenze der Menge heranreicht, die Eigenhemmung hervorruft, so daß der Zusatz eines nur im geringsten labilen Serums genügt, die Hemmung der Hämolyse zu bewirken. Dieses ist auch der Grund, warum wir bis zu 65% positive Ergebnisse bei Scharlach fanden, während *Much* und *Eichelberg* nur in 40% der Fälle eine Komplementbindung sahen.

Gleichzeitig mit einem normalen, einem Scharlach-, einem Dysenterie- und einem Pertussisserum untersuchten wir nun Wassermann-positives und Wassermann-negatives Mischserum sowohl mit unseren wie mit Luesleber- und Rinderherzextrakt. Tab. 11 zeigt das Ergebnis.

Tabelle 11.

Nr.	Name		Extrakte 1	2	3	4	5	6	Serumkontrolle
1	D. R.	Normalserum	—	—	++	++	(+)	—	—
2	B. W.	Pertussis	—	—	+	(+)	+	—	—
3	F. J.	Ruhr	—	—	(+)	(+)	—	—	—
4		Negatives Mischserum .	—	—	(+)	—	(+)	—	—
5		Positives Mischserum .	++	++	++	(+)	(+)	(+)	—
6	K. F.	Scharlach 1. Woche . .	(+)	++	++	(+)	+	—	—
		Extraktkontrolle . . .	—	—	—	—	—	—	.

Nr. 1 Citocholl-Extrakt (1:5),
„ 2 Otto-Extrakt (1:6),
„ 3 Extrakt aus hämolytischen Streptokokken,
„ 4 „ „ „ „
„ 5 „ „ unbeimpftem Löffler-Nährboden,
„ 6 „ „ unbeimpfter Aldershoff-Bouillon.

Auch hier gibt das Wassermann-positive Mischserum mit unseren Extrakten eine Komplementbindung.

Nach Zusammenstellung aller in vorstehenden 11 Tabellen wiedergegebenen Versuche ergibt sich folgendes Bild: Es wurden 102 Seren untersucht, und zwar:

Scharlachseren	65
Diphtherieseren	19
Pertussisseren	8
Luesseren	3
Dysenterieseren	3
Normalseren	4

Verwandt wurden 60 Extrakte. Im ganzen wurden 987 Reaktionen angestellt. Die 65 Scharlachseren ergaben mit 60 Extrakten in 536 Reaktionen 269 mal eine positive Komplementbindung = *50,2%*.

Die übrigen Seren waren in 331 Reaktionen mit 41 Extrakten 82mal positiv = *24,4%*.

Um zu zeigen, wie groß der Unterschied der Ergebnisse mit spezifischen und unspezifischen Extrakten mit Scharlach- bzw. Nichtscharlachseren ist, stellten wir in Tab. 12 die betreffenden Untersuchungen zusammen. Tab. 13 zeigt die Verteilung der positiven Reaktionen der Scharlachseren im Verlaufe der Erkrankung:

Tabelle 12.

47 *Scharlachseren* waren mit 49 *spezifischen* Extrakten in 282 Reaktionen 184mal positiv	*65,3%*
41 *Scharlachseren* waren mit 14 *unspezifischen* Extrakten in 164 Reaktionen 71mal positiv	*43,8%*
37 *Nichtscharlachseren* waren mit 28 *spezifischen* Extrakten in 230 Reaktionen 57mal positiv	*24,1%*
37 *Nichtscharlachseren* waren mit 13 *unspezifischen* Extrakten in 101 Reaktionen 24mal positiv	*23,7%*

Tabelle 13.

Von den Scharlachseren	
der 1. Woche waren 16 Seren mit 41 Extrakten in 137 Reaktionen 53mal positiv	*38,6%*
der 2. Woche waren 22 Seren mit 59 Extrakten in 201 Reaktionen 115mal positiv	*57,2%*
der 3. Woche waren 15 Seren mit 59 Extrakten in 103 Reaktionen 65mal positiv	*61,2%*
der 4. Woche waren 7 Seren mit 27 Extrakten in 42 Reaktionen 24mal positiv	*57,1%*
der 5 bis 12. Woche waren 5 Seren mit 33 Extrakten in 43 Reaktionen 13mal positiv	*30,2%*

Wie aus Tab. 12 hervorgeht, besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den spezifischen, aus hämolytischen Streptokokken Scharlachkranker gewonnenen, und den unspezifischen, aus hämolytischen Streptokokken Nichtscharlachkranker und aus unbeimpften Nährböden hergestellten Extrakten. Daß der Prozentsatz der positiven Reaktionen mit den unspezifischen Antigenen sogar noch etwas höher liegt als bei den spezifischen, ist wohl daraus zu erklären, daß eine geringere Anzahl unspezifischer Extrakte verwandt wurde. In dieser Zusammenstellung (Tab. 12) wurden die 3 ersten Versuchsreihen (Tab. 1—3) nicht berücksichtigt, um nur Versuche in Vergleich zu bringen, die unter exakt denselben Bedingungen angestellt wurden, wie dies bei den übrigen Versuchsreihen der Fall war, wo stets spezifische und unspezifische Extrakte nebeneinander verwandt wurden. Auch zeigten die 3 ersten gegenüber allen anderen Versuchsreihen viel weniger positive Ergebnisse der Scharlachseren. Die Erfahrung lehrte uns, daß ein Extrakt um so empfindlicher ist, je mehr Nährbodensubstanzen er enthält. Da wir zuerst möglichst vermieden hatten, durch starkes Reiben des Nährbodens Bestandteile desselben in die Extrakte zu bringen, waren die ersten Antigene weniger wirksam als die späteren, die wir nicht so vorsichtig abgeschwemmt hatten, und die darum mehr Verunreinigungen enthielten.

Tab. 13 soll zeigen, wie sich die positiven Ergebnisse bei Scharlach im Verlaufe der Erkrankung verteilen. Wie ersichtlich, ist die Komplementbindungsreaktion am häufigsten in der 2.—4. Woche positiv, während sie in der ersten und nach der 5. Woche nur um ein geringes häufiger positiv war als bei den untersuchten Nichtscharlachseren.

Da die Diagnose das Scharlachs im Kleinkindesalter und bei sehr leicht verlaufenden Fällen meist sehr schwierig ist, interessierte uns besonders das Ergebnis der Reaktionen in solchen Fällen. Von den 65 Scharlachseren stammten 18 von Kleinkindern und leichten Erkrankungen. Diese ergaben mit 57 Extrakten in 141 Reaktionen 67 mal eine Hemmung der Hämolyse, d. h. in 47,5%.

Aus diesen Ergebnissen ersieht man klar die Antwort auf unsere eingangs gestellten Fragen. Eine absolute Spezifität der Komplementbindungsreaktion bei Scharlach mit den aus hämolytischen Streptokokken Scharlachkranker hergestellten Extrakten besteht nicht. Die Wirksamkeit der Extrakte ist nicht an das Vorhandensein von hämolytischen Streptokokken gebunden, da unsere von unbeimpften, sterilen Nährböden gewonnenen Antigene ebensooft eine Komplementbindung ergaben. Auch andere Infektionskrankheiten bewirkten in 24% eine Hemmung der Hämolyse, ebenso wie Luikerserum positive Reaktionen zeigte.

Zusammenfassung.

Unsere Versuche bestätigen die Tatsache, daß im Verlaufe der Scharlacherkrankung eine unspezifische Serumveränderung im Sinne einer Serumlabilität auftritt, die zu positivem Ausfall von Komplementbindungsreaktionen führt, wenn genügend empfindliche Extrakte verwandt werden, ganz gleich, ob diese aus Luesleber, Rinderherz, hämolytischen Streptokokken oder Nährbödenextrakten gewonnen wurden.

Literaturverzeichnis.

Boas u. *Hauge*, Berl. klin. Wschr. **1908**, Nr 34. — *Bruck* u. *Cohn*, Berl. klin. Wschr. **1908**, Nr 51. — *Caronia*, Zbl. Bakter. II Ref. **61**. — *Di Cristina*, Pediatria **1921**, Nr 24; **1923**, Nr 1. — *Dick* u. *Dick*, J. amer. med. Assoc. **82**, 1246 (1924). — *Fraenkel* u. *Much*, Münch. med. Wschr. **1908**, Nr 48. — *Hœndel* u. *Schultz*, Z. Immun.forsch. Orig. **1** (1909). — *Halberstädter, Müller* u. *Reiche*, Berl. klin. Wschr. **1908**, Nr 43. — *Hauck*, Münch. med. Wschr. **1909**, Nr 25. — *Hentschel*, Dtsch. Ges. Kinderheilk, Wiesbaden **1929**, 137. — *Hoehne*, Berl. klin. Wschr. **37** (1908). — *Isabolinsky* u. *Legeiko*, Z. Bakter. I Orig. **71**, H. 5/7. — *Jakobovicz*, Jb. Kinderheilk. **79**. — *Kochmann* u. *Toepfer*, Münch. med. Wschr. **1908**, Nr 53. — *Langer*, Dtsch. med. Wschr. **30** (1928) — Z. Kinderheilk. **48** (1928). — *Liverato*, Zbl. Bakter. I Orig. **50**, H. 4 (1909). — *Margulies*, Z. Immun.forsch. Ref. **1910**, 428. — *Meyer, Selma*, Mschr. Kinderheilk. **29**. — *Montavani*, Z. Immun.forsch. Ref. **1911**, 1119. — *Much* u. *Eichelberg*, Med. Klin. **1908**, Nr 10, 28 u. 29. — *Porges* u. *Meier*, Berl. klin. Wschr. **1909**. — *Schleissner*, Wien. klin. Wschr. **1908**, Nr 40; **1909**, Nr 16. — *Seligmann*, Berl. med. Klin. **1908**, Nr 39. — *Szirmay* u. *Jacobovicz*, Jb. Kinderheilk. **2** (1926). — *Teissier* et *Benard*, C. r. Soc. Biol. Paris **1910**, Nr 6. — *Uffenheimer*, Münch. med. Wschr. **1909**, Nr 48.

Düsseldorf, Kinder- und Infektionsklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Über Varicellenschutzimpfung.

Von
Günther Gidionsen.

Über „*Varicellenschutzimpfung*" ist bereits so viel geschrieben worden, daß es auf den ersten Blick hin fast überflüssig erscheint, neue Beobachtungen hinzuzufügen. Jedoch widersprechen sich die Meinungen derart, daß es notwendig wird, festzustellen, ob die aktive und passive spezifische Prophylaxe der Varicellen tatsächlich so gut begründet ist, wie man zuerst glauben möchte. Deshalb ist es zunächst erforderlich, einen Gesamtüberblick über das Wesentliche der verschiedenen Impfmethoden zu geben und ihre angeblichen Resultate kritisch zu sichten.

Im folgenden soll über die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen an Hand einer Tabelle kurz berichtet werden:

Aus der in zeitlicher Aufeinanderfolge geordneten Tabelle ist folgendes ersichtlich:

Es wurden angewendet *aktive* und *passive* Immunisierungsmethoden. Bei der aktiven werden die Scarifikationen der Haut (percutan), die intracutane, subcutane und intravenöse Injektion ausgeführt. Zur Scarifikation wird fast nur menschliche Varicellenblasenlymphe benutzt; zur Injektion Blasenlymphe oder Blut. Die passive Immunisierung wird auf die intramuskuläre oder subcutane Injektion von V.R.S. beschränkt. Einmal ist auch Varicellenrekonvaleszentenblut in größerer Menge den Impflingen eingespritzt worden.

Nach der Art des verwendeten Impfmaterials krystallisieren sich bei der *aktiven* Immunisierung 3 Gruppen heraus: die Übertragung von einfachem Blaseninhalt, die Überimpfung von Lymphe, die aus den mit Cantharidinkollodium oder Blasenpflaster vergrößerten Varicellenblasen entnommen wird, und schließlich die Einverleibung von Blut.

Die Inoculation mit einfacher Blasenlymphe wird zuerst in größerem Maßstabe von *Kling* 1913 und 1915 durchgeführt. Er liefert damit als erster den Beweis, daß tatsächlich eine Überimpfung von Mensch zu Mensch — es handelt sich dabei um Untersuchungen an Säuglingen — möglich ist. Er legt auf frische, klare Lymphe von Bläschen mit nicht zu stark gerötetem Hof aus den ersten Eruptionstagen — wo die Virulenz des Virus noch erhalten sei — großen Wert. Er macht 6 Impf-

stiche mit einer Lanzette und taucht die ausgeglühte Lanzette nach 3 Impfungen erneut in die Lymphe ein. Die Impflanzette ist nicht zu scharf; Blutungen vermeidet er bei der Scarifikation, wenn eben möglich! Bei der Weiterimpfung von lymphepositiver Lokalreaktionen bringt er es bis zur 6. Generation.

Rabinoff und *Michael* impfen nach *Kling*. Jedoch führen sie statt Impfstichen 4 kleine Impfschnitte aus. *Handrick* entfernt die Haut an zwei Stellen mit dem Pirquetbohrer. *Hess* und *Unger* machen sowohl Bohrung als auch Schnitt. *S. Meyer* legt vor allem Wert auf große Mengen eines „sehr virulenten Impfstoffes" und hält im Gegensatz zu *Kling* und anderen eine große Anzahl von Scarifikationen nicht für nötig. *Birk* sticht die Bläschen nicht nur an, sondern trägt sie sogar ab. *Lapidus* macht 2—3 Kreuzschnitte; nach ihm sollen die Varicellenblasen einen klaren Inhalt für die Überimpfung haben. *Knöpfelmacher* und *Waddel* stechen die Bläschen mit einer Capillare an, blasen den Capillarinhalt auf den Oberarm des Impflings auf und scarifizieren dann. Wie *Handrick*, versucht auch *Knöpfelmacher* außerdem die Pirquetbohrung. *Greenthal* macht etwa 40—50 Stiche mit einer Nadel auf die betreffende Hautstelle, wo die Lymphe ausgegossen worden ist. *Hoffmann*, *Barabas* und *Fedders* erzeugen nach *Kling* eine größere Anzahl von Scarifikationen und glühen die Lanzette nach 2 Impfritzen aus. Das letztere befürwortet auch *Soldin*, der alle Anstaltsinsassen impft und neben der Lanzettimpfung Stechen mit scharfem Instrument empfiehlt. *Barabas* spricht dem Blaseninhalt vom dritten Tage besondere schützende Kraft zu. *Alsvang* erlebt Mißerfolge mit der Methode der Lymphübertragung mittels eines Objektträgers durch Eintrocknen des Impfmaterials. Er bevorzugt dagegen die intracutane Injektion von mit NaCl-Lösung verdünntem Blaseninhalt. *Finkelstein* benutzt zur Entnahme und Scarifikation eine Platinöse ohne Erfolg, später das Skalpell, das sich mehr bewährt.

Nur *Hess* und *Unger* spritzen subcutan; außerdem machen sie auch intracutane Injektionen von Blasenlymphe wie *Ferenez*, *Barabas* und *Bennini*. *Ferenez* injiziert 0,1 ccm einer 50—100fachen Verdünnung von Blaseninhalt. *Bennini* verdünnt einmal Blaseninhalt mit NaCl-Lösung. Außerdem mischt er Lymphe, Glycerin und zerriebene Bläschendecke auf einem Objektträger und verabreicht diese Mischung dann mit einer Spritze, mit deren Nadel er Impfritzungen ausführt.

Den bisher in der Literatur nur einmal beschriebenen Fall von intravenöser Injektion findet man bei den Aufzeichnungen von *Hess* und *Unger*. Zu diesem Zwecke verdünnen sie Blaseninhalt mit physiologischer Kochsalzlösung. In einigen Fällen inaktivieren sie diese Verdünnung dadurch, daß sie sie $^3/_4$ Stunden lang einer Temperatur von 58° aussetzen.

Tabelle 1.

Nr.	Jahr	Autor	Alter der Geschützten	Art der Prophylaxe	Zahl der Empfänglichen	Zahl der Geschützten	Von den Geschützten erkr. Zahl
1	1911	*Smallpiece*	?	—	1	1	1
2	1913	*Kling*	Säuglinge	6 Impfstiche mit Lanzette	95	31	1
	1915	„	„		243	181	siehe B
3	1915	*Rabinoff*	1 Monat bis 4 Jahre	4 kleine Schnitte mit Lanzette	218	76	6
4	1916	*Handrick*	Säuglinge bis 2 Jahre	Entfernung der Haut mit Pirquet-Bohrer	127	127	45
5	1916	*Butelli*	?	Percutan	15	15	0
6	1917	*Hess* und *Unger*	Über 3 bis 4 Jahre	Intravenös 1,9ccm Lymphe + norm. NaCl-Lö.	38	38	1
				Intracutan	16	16	1
				Subcutan	10	10	0
				Percutan (Pirquet)	3	3	1
				Bl.-Inh. u. Rach.-Sekr. auf Schleimhaut (Nase, Tons., Mund)	10	10	2
7	1917	*Michael*	2—3 Jahre	1—4 Schnitte mit Lanzette	32	32	7
8	1918	*S. Meyer*	5 Monate bis 13 Jahre	Wenig Scarifikationen mit Lanzette	77	38	17
9	1918	*Gyr*	Unter 2 Jahr.	—	149	156	11
10	1918	*Birk*	1—6 Jahre	Abtragen d. Bl. mit Lanzette	28	28	9
11	1918	*Lapidus*	1—11 Jahre	2—3 Kreuzschnitte	40	40	2
12	1919	*Hotzen*	?	Percutan, Lanzette	143	86	24
13	1922	*Thomas-Arnold*	1—6 Jahre	Bl. vergr. d. C.-C. 1:1000 0,2 ccm subcutan, 0,1 ccm intracutan	15	12	5 Abortiv
14	1923	*Soldin*	Säuglinge bis 2 Jahre	Lanz. und Stechen mit scharfem Instrument	72	72	21
15	1923	*Hoffmann*	4—14 Monate	Nach *Thomas* u. *Arnold* 0,2 subcutan u. 0,1 intracutan; nach *Kling* 2—8 Inokulationen	22	12 22 10	8
16	1923	*Knöpfelmacher*	1—6 Jahre	Anstechen m. Capillare, Scarifikation m. Lanzette u. Pirquet-Bohr.	88	43	14
17	1924	*Schmidt*	6 Monate bis $2^1/_2$ Jahre	1,5—8 ccm R.-Serum intramuskulär	11	6	6
18	1924	*Mitchal* a. *Ravenel*	Von 68: 13 über 15 J.; 11 weniger als 6 Mon.	4—10 ccm Erw.-R.-Serum + $^1/_{10}$ Vol. NaCl-Lösung + 1 % Phenol intramuskulär	68	68	3
19	1924	*Weech*	14 Monate bis 12 Jahre	3—4,5 ccm R.-Serum intramuskulär	9	9	1
20	1925	*Heuberger*	?	Lanzette percutan	45	36	19

Tabelle 1.

der ge- itzt.	Von den Ungeschützt. erkr. Zahl	%	Positive Lokalreaktion Zahl	%	Impfung am wievielten Inkubationstag	Bemerkungen
–	—	—	1	100,0	5. Tag	
34	—	—	31	100,0	—	
32	siehe Bemerk.		135	74,5	—	
42	114	80,2	1	1,3	Während der Inkubation	Zahl der Erkrankten *bei* positiver Lokalreaktion 13 = 7,1%; Zahl der Erkrankten *ohne* positive Lokalreaktion und der erkrankten Kontrollen zusammen 78 = 32%
–	—	—	3	2,3	1. Tag oder vorher	
–	—	—	15	100,0	2. bis 5. Inkubationstag	
–	—	—	9	23,7	—	
–	—	—	—	—	—	
–	—	—	—	—	—	
–	—	—	—	—	—	
–	—	—	—	—	—	
–	—	—	8	25,0	—	
9	19	48,7	13	34,2	—	
3	14	32,5	17	16,0	1. bis 4. Tag	
ahl e- nt	5	—	21	75,0	Während der Inkubation	
–	—	—	10	25,0	—	
7	34	59,6	36	41,8	1. Inkubationstag	Bei der 2. und 3. Serie glaubt *Hotzen* an eine Var.-Erzeugung durch Impfung! Bl.-Inhalt vom 3. Tag am besten!
3	2	66,6	—	—	3. bis 6. Inkubationstag	
	—	—	33	45,8	1. Inkubationstag	
	—	—	20	90,9	—	
5	16	35,5	16	37,3	—	1. Serie (Pirquet) von 29 5 positive Lokalreaktionen! 2. Serie (Lanzette) von 14 11 positive Lokalreaktionen und 4 Erkrankungen!
	5	100,0	—	—	—	
	—	—	—	—	—	
	1	100,0	—	—	1. bis 6. Inkubationstag	
	7	77,7	9	25,0	—	

Tabelle

Nr.	Jahr	Autor	Alter der Geschützten	Art der Prophylaxe	Zahl der Empfänglichen	Zahl der Geschützten	Von den Geten erkr. Zahl
21	1925	*Ferenez*	?	50—100fach verd. Bl.-Inhalt 0,1 ccm intracutan	nicht anzugeben!		
22	1925	*Barabas*	2—3 Jahre	Nach *Kling* 2—6 kleine Schnitte und percutan u. intracutan Injekt.	50	50	0
				Nach *Thomas* u. *Arnold* 0,5 ccm subcutan	5	4	1
				Nach *Reiss* R.-Serum	7	7	0
				Nach *Torday* 10 bis 15 ccm R.-Blut subcutan und intracutan	42	42	6
23	1926	*Greenthal*	Kinder u. Erwachsene	Auf Hautstelle ausgeblasene Lymphe: 40 bis 50 Stiche	36	36	1
24	1926	*Nelken*	2—5 Jahre	Nach *Kling* percutan	20	20	9
25	1927	*Wadel* and *Eley*	?	Anstechen mit Capill.-Scar.	23	23	7
26	1927	*Meyer-Stromfeld*	Säuglinge	Auf Oberarm n. *Kling* percutan	20	20	6
27	1928	*Kesmarszky*	2 Monate bis 9 Jahre	0,1 ccm Z.-Bl. intracut., 5 ccm Z.-Bl. subcutan	51	51	1
28	1928	*Petenyi*	?	0,005—0,01 ccm Bl.-Inhalt subcutan, 0,1 bis 1 ccm Bl.-Inhalt intracut., 5 ccm Bl.subcut., inakt. Virus v. Bl.-Inhalt, Blut und Liquor	29	15	9
29	1928	*Finkelstein*	2—8 Monate	Skalpell u. Platinöse-Scarifikation	43	43	15
30	1928	*Wallgreen*	8 Monate bis 14 Jahre	?	32	32	12
31	1928	*Sarvan*	?	?	17	17	10
32	1928	*Bennini*	Säuglinge bis 8 Jahre	Bl.-Lymphe percutan u. intracutan	27 / 13 } 40	27 / 13 } 40	7 —
33	1929	*Fedders*	?	10 Schnitte m. Lanzette	25	25	14
34	1929	*Alsvang*	?	Percutan	46	46	26
35	1929	*Corcasow, Guidima*	?	Percutan	126	126	0
36	1929	*Siegl* und *Rupilius*	?	Nach *Kesmarszky:* 0,1 ccm Z.-Bl. intracutan + $^1/_{10}$ 5prom. Citratlösung	21	11	6
37	1929	*Däumler*	1 Monat bis 12 Jahre	91 Kinder 0,1 ccm intracutan, 8 Kinder 0,2 ccm intracutan Citratblut	114	99	48

der ge- tz- n	Von den Ungeschützt. erkr.		Positive Lokalreaktion		Impfung am wievielten Inkubationstag	Bemerkungen
	Zahl	%	Zahl	%		
			Zitiert nach *Kesmarszky!*			
	—	—	2	4,0	?	
l	1	100,0	—	—	—	
	—	—	—	—	—	
	—	—	—	—	—	Von den 5 Erkrankten hatten 2 nur 5 ccm erhalten; 2 befanden sich schon am 6. Inkubationstag!
	—	—	19	52,7	1. bis 2. Inkubationstag	
	—	—	5	25,0	In der Inkubationszeit	
	—	—	8	34,8	—	
	—	—	11	55,0	1. Inkubationstag od. vorher	
	—	—	—	—	—	Mit 5 ccm Blut subcutan kein Erfolg
	—	—	—	—	—	
	—	—	20	46,5	—	Mit Platinöse kein Erfolg!
- t	?	100,0	—	—	1. bis 4. Inkubationstag	
	—	—	5	29,3	—	
	—	—	2	5,0	—	
	—	—	25	100,0	1. bis 3. Inkubationstag	
	—	—	12	26,0	—	Mißerfolg durch Eintrocknen der Lymphe beim Transport mit Objektträger
	—	—	—	—	1. Inkubationstag	
	—	—	—	—	1. Inkubationstag	
	11	73,3	—	—	1. bis 2. Inkubationstag	

Eine besondere Modifikation der von *Kling* angegebenen Inoculationsmethode stellt die von *Thomas* und *Arnold* angegebene Vergrößerung der Varicellenblasen mit Cantharidinkollodium (1:1000) dar. Sie saugen nach 24 Stunden den Inhalt ab und injizieren 0,2 ccm subcutan. Durch Zusatz von 0,5proz. Carbolglycerin machen sie den Blaseninhalt haltbar. *Hoffmann* trägt nach *Thomas-Arnold* Cantharidinkollodium in einem Umfang von 2 cm auf und injiziert von dem so gewonnenen Blaseninhalt 0,2 ccm subcutan und 0,1 ccm intracutan.

Etwas ganz Neues innerhalb der aktiven Immunisierung stellt das von *Petenyi* und von *Kesmarszky* angegebene Verfahren dar. *Petenyi* gibt 0,1—1 ccm frisches Blut intracutan, 5 ccm frisches Blut subcutan und inaktiviertes Virus (Blaseninhalt, Blutserum, Blut und Liquor) subcutan. *v. Kesmarszky* spritzt 0,1 ccm in einem Verhältnis von 1:9 verdünntem Citratblut, das er spätestens am 2. Tage nach der Eruption der Bläschen entnimmt, intracutan. Nachgeprüft wird diese Methode unter anderen von *Siegl* und *Rupilius* und *Däumler*. Letzterer injiziert bis zu 0,2 ccm intracutan. Sie erleben mit dieser Impfart Mißerfolge.

Die *passive* Immunisierung ist eine Errungenschaft der jüngeren Zeit. Vor allem äußert man sich in den englischen und amerikanischen Aufzeichnungen günstig. *Blacksan*, *Peterson* und *Conroy* geben 1923, wie *Weech* berichtet, 22 Kindern, die am 5. Expositionstage stehen, je 5 ccm Serum intramuskulär. Sie sehen danach nur 7 Kinder leicht erkranken. Wie *Barabas* angibt, empfiehlt auch 1923 *Reiss* diese Impfart. *Weech* selbst impft mit 3—4 ccm Rekonvaleszentenserum, das am 11.—20. Tage nach Auftreten des Ausschlages entnommen worden ist. *Mitchel* und *Ravenel* verwenden Rekonvaleszentenserum, das sie am 10.—12. Tage der Erkrankung bei Erwachsenen gewonnen haben. Sie setzen $^1/_{10}$-Vol. einer physiologischen NaCl-Lösung und $1^0/_{00}$ Phenol hinzu. Im Eisschrank aufbewahrt, sei es, nach ihren Angaben, noch nach 11 Monaten brauchbar. Der Prozentsatz der Erkrankten zwischen 6 Monaten und 15 Jahren — die Altersspannweite der Geimpften ist nach der Tab. 1 ja weitaus größer — beträgt nur 6,8. *Gordon* und *Meadler* injizieren 10 ccm Erwachsenenrekonvaleszentenserum und machen dabei die Beobachtung, daß der Prozentsatz der Erkrankten desto geringer ist, je früher das Rekonvaleszentenserum nach einer Erkrankung entnommen worden ist.

Nachgeprüft wird diese Impfart von *Ibrahim*, *Schmidt*, *Wallgreen* und *Barabas*. Während *Schmidt* ausgesprochenen Mißerfolg mit der intramuskulären Injektion von 1,5—8 ccm hat — *Barabas* erklärt den Mißerfolg durch die zu kleine Menge —, äußert sich *Barabas* selbst günstig über die Methode, betont aber wie *Schmidt*, daß Rekonvaleszentenserum schwer in der genügenden Menge zu bekommen sei. Er versäumt aber, Kontrollen zu machen. *Ibrahim* begründet sein nega-

tives Ergebnis selbst mit der Tatsache, daß seine Spender Kinder unter $2^1/_2$ Jahren gewesen seien.

Im Anschluß an seine Seruminjektionen spritzt *Barabas* nach *Tordays* Angaben auch 10—15 ccm Rekonvaleszentenblut. Der Erfolg soll gut sein. Die Tabelle zeigt, daß von 52 Empfänglichen nur 5 erkranken, von denen zwei nur 5 ccm erhalten haben, zwei weitere am 6. Inkubationstage geschützt wurden.

Die Gefahr der Schutzimpfung besteht zunächst in der Übertragung von Lues und Tuberkulose. Es wird daher stets darauf hingewiesen, daß vorher die WaR. bzw. Pirquetsche Reaktion gemacht werden muß.

Weiterhin glaubt *Hotzen*, daß durch diese Schutzimpfung unter Umständen die Varicellenerkrankung übertragen wird. Er macht bei der 2. und 3. Serie seiner Impfung diese Erfahrung: die Kinder dieser Gruppen haben in einer varicellenfreien Station gelegen. *Soldin* hält im ähnlichen Falle die Allgemeinerkrankung eines Teiles seiner Impflinge für eine von der lokalen Impfung ausgehende Generalisation. Bei *Hotzen* und *Soldin* befindet sich also ein Teil der Impflinge *nicht* in Varicelleninkubation. Diese Tatsache *widerspräche* der Meinung *Soldins* und *Hoffmanns*, die zur Vorbeugung einer Anstaltsendemie die Gesamtimpfung aller Anstaltsinsassen empfehlen. Zur Vermeidung einer Übertragung durch eine dritte Person lassen *Nelken* und *Meyer-Stromfeldt* die Blasenlymphe auf einem Objektträger durch eine Schwester vom Lymphspender zum Impfling übertragen. Je ein Arzt überimpft bzw. entnimmt den Blaseninhalt.

Über den *Wert der Lokalreaktion* herrschen zwei Meinungen: ein Teil der Forscher glaubt, sagen zu müssen: „Wo keine Lokalreaktion, da keine Immunität!“ (*Knöpfelmacher*, *Heuberger*, *v. Kesmarszky*, *Siegl* und *Rupilius*, *Finkelstein*, *Hoffmann*).

Nach *Fedders* ist die Lokalreaktion das erste Zeichen einer beginnenden Immunisierung. Nur dann, wenn diese in den darauffolgenden Tagen noch nicht beendet sei, folge eine Generalisation. Nach *Tezner* kommt es zu einer Virusvermehrung an der Impfstelle. Daneben dringe das Virus ins Blut, wo es eine allgemeine Erkrankung hervorrufe, falls es sich dort genügend vermehrt. Im Gegensatz dazu macht *Rabinoff* auf Grund seiner Versuche die Erfahrung, daß Kinder ohne Reaktion immun werden können (von 142 Ungeimpften erkranken 75%, von 56 ohne lokale Reaktion Geimpften nur 8%!).

Nach *Hotzen* sind erfolgreich geimpfte Kinder spätestens 12 Tage nach der Inoculation immun. Wiederholte Impfung zeigt, wie *Knöpfelmacher* berichtet, keine Reaktion. Nach *Soldin* soll auch eine später als am 7. Inkubationstage vollzogene Impfung ohne Lokalreaktion verlaufen. Demgegenüber stehen Beobachtungen von *Heuberger*, der eine positive Reaktion noch 3 Tage nach Ausbruch des Allgemeinexanthems sieht. In

allen diesen Aufzeichnungen stützt man sich auf die Annahme, die Kontagiosität der Windpocken und die Disposition zu dieser Erkrankung sei so groß, daß unbedingt 100% der Empfänglichen angesteckt werden und erkranken. Auf die *bedingte* Richtigkeit dieser Ansicht soll hier nur hingewiesen werden.

Bei einer *kritischen Betrachtung* der vorliegenden historischen Tabelle fällt auf, daß die Zahl der ungeimpften Kinder und der Geschützten bei den einzelnen Autoren ganz *verschieden groß* ist. Natürlich sind dementsprechend auch die Prozentzahlen, die den Erfolg bzw. Mißerfolg ausdrücken sollen, in streng statistischem Sinne vollkommen irreleitend.

Ferner stellen von den 37 angeführten Autoren 24 überhaupt *keine Kontrolluntersuchungen* über die wirkliche Empfänglichkeit und die durchschnittliche Infektion bzw. das Haften der Infektion bei den empfänglichen Kindern an.

Von den 12 Autoren, die Kontrollversuche aufzuweisen haben, geben 4 eine Zahl von ungeschützten Kindern an, *die wesentlich kleiner* ist als die Hälfte der jeweilig angegebenen Zahl von Geschützten. Daher sind die epidemiologischen Verhältnisse zum mindesten sehr schwer zu beurteilen. Schließlich ist auch die *absolute* Zahl der Impfungen bei einer großen Reihe von Untersuchungen viel zu *gering!* (12 Autoren mit einer Zahl von unter 30 Kindern).

Nur sechs Forscher dehnen, um wirklich beweiskräftige Zahlen anführen zu können, ihre Beobachtungen auf über 100 Personen aus. Ein Vergleich über die Leistungsfähigkeit der einzelnen Methoden wird dadurch erschwert, daß *nur zwei Autoren* (*Hess* und *Unger*) mehrere Schutzimpfungsarten nacheinander anwenden. Damit vergleichen wir also untereinander die Erfolge ziemlich verschiedener Impftechniken in ganz verschiedenen Händen.

Es zeigen sich demnach bei *kritischer Sichtung* der in der Literatur niedergelegten Angaben eine ganze Reihe von *Einwänden gegen die von den meisten Autoren gezogenen Schlüsse*! Eine *definitive*, abschließende Beurteilung der Möglichkeiten einer *wirksamen* Prophylaxe gegen Varicellen ist auf keinen Fall aus den bisherigen Arbeiten zu gewinnen!

Deshalb sei es mir gestattet, die an der hiesigen Infektionsklinik (Oberarzt Dr. *Hottinger*) gemachten Erfahrungen, die sich über 3 Jahre und auf 141 Fälle erstrecken, nun kurz zu besprechen.

Die folgende Tabelle gebe zunächst eine Übersicht (Tab. 2).

Wir haben die *intracutane Injektion* der Scarifikation vorgezogen. Dadurch gestaltete sich die Dosierung einfacher. So wußten wir auch, daß das jeweilig eingespritzte Material tatsächlich zur Resorption gelangte und nicht durch den hervorquellenden Gewebssaft ausgewaschen und in seiner Wirkung herabgesetzt werden konnte. Etwas Derartiges ist ja mehrfach in der Literatur beschrieben worden (unter anderen von *Knöpfelmacher*).

Tabelle 2.

Immunisierung	Gruppe	Serie	Station	Var. ausgebrochen am	Zahl der Spontanfälle	Zahl der empfängl. Kinder	Geschützte
Aktive:	I	1	J I	7. VIII. 1931	Schwester Hilde G.	14	9
		3	J II (Scharlach)	8. XI. bis 1. XII. 1929	1	29	6
		3	J VI (Scharlach)	22. bis 23. III. 1931	2	12	6
		4	J IV	21. V. 1931	1	6	3
						61	24
	II	5	Baracke IV (Keuchhusten)	6. IV. 1930	2	20	12
						20	12
	III	6	J II (Scharlach)	13. V. 1931	1	15	4
		7	Sonnenheil	8. X. 1931	1	12	6
		8	J VI	14. IX. 1931	1	14	8
		9	J VI	28. IX. 1931	1	3	2
						44	20
Passive:	IV	10	Ohrenklinik	24. IV. 1930	1	8	4
						8	4
	V	11	Augenklinik	18. I. 1932	1	8	5
						8	5
					Zusammen:	141	65

Damit wir über die Infektiosität der Varicellen bzw. den Genius epidemicus orientiert waren, haben wir in jeder Untersuchungsreihe eine größere Zahl von exponierten Kindern als *Kontrollen* nicht geschützt. (Meist die Hälfte, 2mal mehr als die Hälfte der Empfänglichen.) In den betreffenden Abteilungen lagen ungeschützte Kontrollkinder und Impflinge in *alternierender* Reihenfolge nebeneinander. Damit waren auch rein räumlich dieselben Bedingungen für alle empfänglichen Kinder geschaffen. Die Übertragung des Impfstoffes wurde mit peinlichster Sauberkeit ausgeführt. Alle empfänglichen Kinder befanden sich spätestens am 2.—3. Inkubationstage, wenn sie geimpft wurden. Bei unserer intracutanen Injektionstechnik haben wir *keine Lokalreaktionen* gesehen.

Unsere Untersuchungen umfassen 5 Gruppen mit im ganzen 11 Reihen (vgl. Tab. 3). Während die 3 ersten die *aktive* Immunisierung zur Geltung kommen lassen — Varicellenblaseninhalt, Cantharidenblaseninhalt und Varicellenblut —, zeigen die beiden letzten Versuche die *passive* Immuni-

Tabelle 3.

Ungeschützte	Datum der Impfung	Art der Prophylaxe	Ergebnisse bei Geschützten	Ergebnisse bei Ungeschützten
5	8. VIII. 1931	Var.-Bl.-Inhalt 0,1 bis 0,2 ccm intracutan	2 an Var. erkrankt, 1 Fall unbekannt	1 Fall erkrankt
23	—	Var.-Bl.-Inhalt 0,1 ccm intracutan	2Kinder erkrankt am 10. Tag n. der Impfung	23 empf. Kinder in der Abteil. keine Var.
6[1]	23. III. 1931	Var.-Bl.-Inhalt 0,1 bis 0,9 mit NaCl-Lösung verdünnt 0,2 ccm intracutan	Keine Varicellen	1 Varicellenfall
3	23. V. 1931	Var.-Bl.-Inhalt vom Blasengrund 0,1 bis 0,9 mit NaCl-Lösung verdünnt 0,2 ccm intracutan	Keine Varicellen am 17. VI. 1931	Keine Varicellen am 17. VI. 1931
37			4	2
8	2. bis 3. Ink.-Tag	Canth.-Var.-Bl.-Inhalt 0,2—0,3 ccm intracutan	Alle 12 am 23. bis 21. Tage erkrankt	Alle an Varicellen erkrankt
8			12	8
11	14. V. 1931	Var.-Blut 0,1 bis 0,2 ccm intracutan	1 Fall erkrankt	6 Fälle erkrankt
6	10. X. 1931	Var.-Blut 0,1 ccm intracutan	Keine Varicellen	Keine Varicellen
6	15. IX. 1931	Var.-Blut 0,2 ccm subcutan	Alle gesund geblieben	1 erkrankt am 28. IX. 1931
1	29. IX. 1931	Var.-Blut 0,2 ccm subcutan	Kein Fall	Erkrankt
24			1	7
4	25. IV. 1930	Var.-Rek.-Serum 5 ccm intramusk.	2 Kinder erkranken	1 Kind erkrankt
4			2	1
3	19. I. 1932	Var.-Rek.-Blut 2,5 ccm intramuskulär	1 Fall am 4. II. 1932 erkrankt	1 Fall am 3. II. 1932 erkrankt
3			1	1

[1] Spontanfälle lagen 1 Tag mit Var. in der Abteilung am 4. und 5. Krankheitstag.

sierung durch Varicellenrekonvaleszentenserum und -blut. 3 weitere Beobachtungsreihen dienen der Klärung der Varicelleninfektion überhaupt.

Die *erste* der in der Tabelle angeführten Gruppen umfaßt 4 Serien, in denen wir die übliche kleine Menge von *0,1 ccm Blaseninhalt intracutan injizierten*; in der 3. und 4. Serie verdünnten wir den Blaseninhalt mit physiologischer NaCl-Lösung im Verhältnis 1 : 9. In der ersten Serie war die Infektionsquelle eine pflegende Schwester. Trotz dieser ganz besonders ungünstigen Bedingung erkrankten nur 2 Kinder unter 9 Geschützten und 1 Kind unter 5 Ungeschützten.

Bei der zweiten Serie waren durch einen in die Scharlachabteilung eingeschleppten Fall 29 Kinder der Infektion ausgesetzt. 6 wurden geschützt, 23 ließen wir zur Kontrolle — teilweise aus Mangel an Impfmaterial — ungeschützt. Während 2 von den Geschützten am 10. Tage nach der Impfung — also auffallend früh, vielleicht durch die Impfmanipulation inoculiert — nach einem raschartigen Exanthem an Varicellen erkrankten, blieben die 23 Kontrollen gesund. Wir glauben, diesen Umstand mit der primären Erkrankung an Scharlach in Zusammenhang bringen zu müssen. Zwar wird in der Literatur auf die zu jeder Zeit mögliche Varicellenerkrankung von Scharlachpatienten hingewiesen. Hier in unserem Falle muß irgendeine, wahrscheinlich vorübergehende Immunität durch die primäre Scharlacherkrankung angenommen werden.

Ähnliches konnten wir bei der 3. Impfserie feststellen. Bei dieser lagen die zu schützenden Kinder ebenso wie auch bei der 6. Serie — die an anderer Stelle zu besprechen ist — auf der Scharlachstation. Die Geimpften stellten die Hälfte der 12 empfänglichen Kinder dar. Sie blieben alle gesund, nur von den Kontrollen erkrankte eines! Die Spontanfälle lagen 4—5 Tage vor Ausbruch des Exanthems und 1 ganzen Tag lang mit voll ausgeprägtem Varicellenausschlag mitten unter den anderen Kindern.

Man könnte einwenden, daß in diesen Serien (auf den Scharlachstationen) die entsprechenden Angaben der Angehörigen über das Überstandenhaben der Varicellen bei den einzelnen Kindern zweifelhaft seien. Es ist ja allgemein bekannt, wie unzuverlässig alle Anamnesen gerade bezüglich der Varicellenerkrankung sind. Zudem spricht das Durchschnittsalter der Kinder, die Scharlach bekommen, dafür, daß sie früher schon Varicellen durchgemacht haben.

Dagegen wäre aber zu sagen, daß die Zahl der ungeschützten Kontrollen (23) so groß ist, daß man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit sich für die Richtigkeit *einiger* Anamnesen aussprechen kann. Das Alter der Kinder war in diesem Falle 2—8 Jahre. Die Varicellenanamnesen werden im allgemeinen selten im negativen Sinne unzuverlässig sein, d. h. dann, wenn die Kinder keine Varicellen überstanden haben. Schließ-

lich wissen wir aus anderen Beobachtungen, daß die Kontagiosität der Varicellen unter bestimmten Bedingungen gar nicht 100% beträgt.

Bei der 4. Serie impften wir, wie bei der 2., 0,2 ccm Blaseninhalt intracutan, die diesmal vom Blasengrund genommen wurde und verdünnten sie wieder mit physiologischer NaCl-Lösung im Verhältnis 1 : 9! Keins von den empfänglichen Kindern, weder von den Geschützten noch von den Kontrollen, erkrankte während und nach der üblichen Inkubationszeit von 21 Tagen.

Ganz *andere Ergebnisse* traten bei der *zweiten* Gruppe zutage. Es handelte sich hier um eine Keuchhustenstation von 25 Kindern, wo wir von 20 Empfänglichen nach der Methode von *Thomas-Arnold* mit 0,2 bis 0,3 ccm *Cantharidenblaseninhalt intracutan* impften. Es erkrankten alle 12 Geschützten wie auch die 8 Ungeschützten.

Bei diesen Untersuchungen kann angenommen werden, daß alle Kinder in der großen, dichtbelegten Keuchhustenabteilung sich sofort infiziert haben. Vielleicht spielt das „sich gegenseitige Anhusten" bei der Übertragung eine wichtige Rolle, so daß einmal 100% der Exponierten wirklich erkrankten.

Man sieht hier also einen *offensichtlichen* Gegensatz zu den Beobachtungen bei den primär an Scharlach erkrankten Kindern; dazu kommt noch, daß es sich hier um Säuglinge und Kleinkinder handelte, also um bedeutend jüngere Patienten.

Bei der *dritten* Gruppe mit wieder 4 Serien kam die 2malige *subcutane* und *intracutane* Injektion von 0,1—0,2 ccm *Varicellenblut* in Anwendung.

Die 6. Serie zeigt, wie schon erwähnt, die Beobachtungen auf einer Scharlachstation. Hier wurden 4 Kinder geimpft, von denen eines erkrankte; von den 11 Kontrollen bekam die Hälfte Varicellen. Dieses Ergebnis steht in *scheinbarem* Gegensatz zu den vorher bei der 2. bis 3. Serie gemachten Beobachtungen. Es beleuchtet aber nur, wie sehr das Spiel des Zufalles bei solchen prophylaktischen Versuchen als Fehlerquelle in Rechnung zu setzen ist.

In der 7. Serie war 1 Kind auf der chirurgisch-orthopädischen Kinderstation „Sonnenheil" erkrankt. Die Hälfte der 12 exponierten Kinder wurde geimpft. Weder von den Geschützten noch von den Ungeschützten erkrankte ein Kind.

Bei der 8. und 9. Serie gaben wir *Blut subcutan*; in der 8. Serie bei 8 von 14 empfänglichen Kindern, in der 9. Serie bei 2 von 3. Es erkrankte nur 1 Kontrollkind der 8. Serie. Dieses bildete den Ausgangspunkt für die im übrigen gesund gebliebene 9. Serie.

In beiden letzten Gruppen führen wir unsere Versuche über *passive Immunisierung* auf:

Bei der 4. Gruppe verwendeten wir in der hiesigen Ohrenklinik *Varicellenrekonvaleszentenserum*, das wir in Mengen von 5 ccm *intra-*

muskulär bei der Hälfte von insgesamt 8 Kindern verabreichten. Von den Geimpften erkrankten 2 Patienten, von den 4 Ungeimpften 1 Kind.

Schließlich wandten wir in der *6. Gruppe* auch *intramuskuläre Injektionen von 2,5 ccm Varicellenrekonvaleszentenblut an* nach *Barabas* bzw. *Torday* bei 5 von 8 Empfänglichen, die in der Augenklinik lagen. Von den 5 Geschützten erkrankte 1 Fall am 16. Tage nach der Impfung; von den 3 gleichzeitig gemachten Kontrollen 1 Fall am 15. Tage nach der Impfung.

Von 141 empfänglichen Kindern schützten wir im ganzen 65 nach den verschiedenen Vorschriften und ließen die übrigen 76 als Kontrollfälle ungeimpft. Von den Geimpften erkrankten 20 (30,7%), von den Ungeimpften erkrankten 19 (25%).

Damit ist ein auffallender Gegensatz zu den Erfolgen der Schutzimpfung, wie sie in der Literatur niedergelegt sind, gegeben!

Es fragt sich nun, warum in unserem Material kaum ein Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen Geimpften und Nichtgeimpften gefunden wurde. Unsere Zahlen zeigen sogar bei den Geschützten einen *größeren* Anteil an Erkrankungen als bei den Kontrollen.

Das legt den Gedanken nahe, daß die Varicellenerkrankung durch die Impfung *gefördert* wird. Inwieweit eine direkte Übertragung von seiten dritter Personen — Arzt oder Schwester — trotz der schon genannten, peinlichsten Sauberkeit in Frage kommt, muß dahingestellt bleiben. Auf jeden Fall stellt unser Ergebnis *kein günstiges* Resultat für die Schutzimpfung dar.

Eine *Erklärung* unserer schlechten Erfahrungen sehen wir in der bisher nicht genügend beobachteten, von Epidemie zu Epidemie wechselnden Infektiosität der Varicellen bzw. Disposition der Exponierten, also einem epidemiologischen Moment. Dies geht schon aus dem Vergleich der Reihenuntersuchungen, vor allem auf der *Scharlach-* und *Keuchhustenabteilung*, hervor! Seine Berücksichtigung muß daher bei allen prophylaktischen Versuchen *von jetzt ab* im Vordergrund stehen, was *nur* mit Hilfe von *Kontrolluntersuchungen* gemacht werden kann.

Im *speziellen* sind wir nun auch noch in der Lage, unsere Behauptung an Hand folgender Beobachtungen zu stützen:

Auf einer Säuglingsstation unserer Infektionsklinik, wo vor allem Dysenterien lagen, traten 2 Spontanvaricellenerkrankungen auf. Von den 25 in Inkubation befindlichen Kindern bekamen 18 Varicellen: also über $^2/_3$! Im gleichen Monat, es war Januar 1931, lag ein Spontanfall auf der Scharlachabteilung. Dort erkrankte von den 25 empfänglichen Kindern *kein einziges!* Wir haben hier wieder den Hinweis, daß bei Scharlach irgendein, bislang unbekanntes Moment für den Infektionserfolg *hemmend* auftreten kann[1]!

[1] Inzwischen hatten wir Gelegenheit, nochmals eine kleine Varicellenepidemie in der Scharlachabteilung zu beobachten. Diesmal erkrankten von 12 empfänglichen ungeschützten Kindern 7 nach der üblichen Inkubationszeit. Es scheint also der Scharlach nicht regelmäßig das Haften einer Varicelleninfektion zu hemmen.

Ebenso interessant ist auch eine Beobachtung, die wir vom März bis Juli 1931 machen konnten. Es handelte sich dabei um *natürliche* Hemmung bei einzelnen, besonders wenig disponierten Kindern.

Von einem Kloster wurden 3 Kinder mit der Kombination „Grippe-Varicellen" in die hiesige Infektionsklinik eingewiesen. Die Varicellen waren bei diesen Kindern auf dem Höhestadium als 3 weitere Kinder, G., H. und I., nur mit Grippe behaftet, auch aus dem Kloster aufgenommen werden mußten. Sie wurden zu den 3 ersten in denselben Raum gelegt. Im Laufe der nächsten Zeit vervollständigte sich die Zahl der aus dem Kloster überwiesenen Kinder bis auf 20, die sich ebenso wie die als zweite Gruppe aufgenommenen alle in Inkubation befanden, und alle früher oder später an Varicellen erkrankten. Später legten wir in diese Abteilung auch Varicellenfälle aus der Stadt. Die 3 Kinder der 2. Gruppe, G., H. und I., erlebten dabei eine ganze Reihe von Infektionsmöglichkeiten. Das Kind G. erkrankte nach der 4. Inkubation, das Kind H. nach der fünften; erst nach *9mal 21 Tagen* erkrankte das 3. Kind I!

Diese Beobachtung steht in *krassem* Gegensatz zu derjenigen auf der *Keuchhustenstation*! Obschon hier wie dort vollkommene Analogie herrscht bezüglich der Zusammensetzung des Krankenmaterials (Säuglinge) wie auch bezüglich der möglichen Infektionsbegünstigung durch das „sich gegenseitige Anhusten", obschon wir — nur um mit gutem Gewissen die Patienten in das Kloster zurücklassen zu können — von uns aus einer Varicelleninfektion allerhand Vorschub leisteten (keine Händedesinfektion, Spielenlassen der Kinder G., H. und I. mit frischen Varicellenkranken usw.), erfolgte keine Erkrankung bzw. haftete nicht der erste beste Infekt! Wir konnten also diese merkwürdige Unempfindlichkeit nur durch zufällige (?) persönliche Indisposition der 3 Kinder erklären.

Erklärt also die zeitlich ganz verschiedene Disposition bereits sehr viele Unstimmigkeiten, so ist noch ein anderer Umstand zu berücksichtigen, nämlich *unsere Unkenntnis der Übertragungsweise!* (Direkte oder indirekte Übertragung?)

Hierzu sollen die beiden folgenden Beobachtungen angeführt werden:

Im ersten Falle handelte es sich um das unerwartete Ausbleiben einer diesmal sogar *beabsichtigten, direkten* Übertragung in einer Arztfamilie. Dort erkrankte eines von 5 Kindern an Varicellen. Der Vater ließ alle 5 Kinder zusammen. Der Erfolg war, daß zu dieser Zeit *keins* der 4 Exponierten erkrankte, sondern erst *2 Jahre später!* (Mehrere ähnliche Beobachtungen sind uns inzwischen berichtet worden.)

Dagegen erlebte Dr. *Hottinger* eine *indirekte, nicht beabsichtigte* Übertragung durch sich selbst. Morgens um 8 Uhr untersuchte er in der Aufnahmeabteilung der Kinderklinik in B. zwei varicellenkranke Kinder.

Im Laufe des Morgens war er ausschließlich in der Poliklinik tätig. Dabei hatte er *reichlich* Gelegenheit, durch mehrfache Desinfektion und häufiges Wechseln der Mäntel einer Übertragung nach menschlichem Ermessen vorzubeugen. Trotzdem *erkrankten 3 Wochen später* sowohl 2 mittags um 12 Uhr von ihm untersuchte Kinder an Varicellen wie auch seine eigenen Kinder, die er erst nachmittags um 5 Uhr begrüßte!

Ich erwähne dieses Beispiel, weil aus epidemiologischen Gründen in diesem Falle nur das Verbleiben des Erregers auf der *Schleimhaut* der Nase oder des Rachens des untersuchenden Arztes die indirekte Übertragung erklären kann (vgl. hierzu *Hess* und *Unger*).

Aus den beiden angeführten Beobachtungen ergibt sich, daß unter bestimmten Bedingungen eine *indirekte* Übertragung der Varicellen *leichter* erfolgt als eine direkte Kontaktinfektion. Die näheren Vorbedingungen, welche die Verbreitung der Varicellenerkrankung begünstigen oder hemmen, sind allerdings noch *nicht eindeutig* und *scharf* zu definieren!

Wir fassen es als unsere Aufgabe auf, zu betonen, daß bei der Varicellenschutzimpfung alle möglichen Momente in positivem oder negativem Sinne (den Erfolg *fördernd oder hemmend*) eingreifen können. Berücksichtigt man nicht genügend diese merkwürdigen, epidemiologischen Zusammenhänge über Infektiosität bzw. das Haften der Varicelleninfektion, so kann unter Umständen ein Schutzimpfungsversuch *scheinbar* fabelhafte Resultate erzielen. In *Wirklichkeit* kann es sich bei solchen Versuchen um *reine Zufallstreffer* handeln.

Zusammenfassung.

1. Von 61 exponierten Kindern wurden 24 mit Varicellenblaseninhalt (verdünnt und unverdünnt) geimpft, während 37 Kontrollen ungeschützt blieben. Von den Geimpften erkrankten 4, von den Kontrollkindern 2.

2. Von 20 exponierten Kindern wurden 12 mit Canthariden-Varicellenblaseninhalt geschützt; 8 Kontrollen wurden nicht geimpft. Es erkrankten sowohl alle Geimpften wie auch alle Ungeimpften.

3. Von 44 exponierten Kindern wurden 20 mit Varicellenblut behandelt, 24 blieben als Kontrollen ungeschützt. Von den Geschützten erkrankte 1, von den Kontrollen 7.

4. Von 16 Kindern wurden 9 *passiv* geschützt, während 7 Kontrollen ungeimpft blieben. Es erkrankten 3 Geschützte und 2 Kontrollkinder.

5. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen über den *Wert der prophylaktischen Methoden* wurden besprochen und die Unstimmigkeiten mit den Angaben der Literatur zu erklären versucht durch die eigenartige, bislang noch ganz unerforschte Epidemiologie der Varicellen. An Hand von Beispielen wurde die direkte und indirekte Übertragungs-

weise, die Bedeutung der individuellen Disposition und die der verschiedenen Infektiosität der Varicellen hervorgehoben und gezeigt, das der *Kontagionsindex nicht in jedem Falle = 1 ist!*

Literaturverzeichnis.

Alswang, Zur Prophylaxe der Windpocken. Ref. Z. Kinderheilk. **24**, 709. — *v. Barabas*, Die Bekämpfung der Windpocken. Jb. Kinderheilk. **107**, 343. — *Bäumler*, Zur Varicellenprophylaxe. Arch. Kinderheilk. **8**, 309. — *Birk, W.*, Schutzimpfung bei Varicellen. Mschr. Kinderheilk. **14**, Nr 7 (1918). — *Cercasow* u. *Guidima*, Zur Frage einer spezifischen Prophylaxe der Varicellen. Ref. Z. Kinderheilk. **24**, 247. — *Fedders*, Über Varicellisation. Jb. Kinderheilk. **125**, 308. — *Finkelstein*, *Wilfand* u. *Chochol*, Zur Windpockenprophylaxe. Mschr. Kinderheilk. **40**, 489. — *Freud*, *Schmitt* u. *Wreszynski*, Untersuchung über die Verbreitungsweise der Varicellen. Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **63** (1927). — *Greenthal*, The prophylaxis of varicells with vesicle fluid. Amer. J. Dis. Childr. **31**, 851. — *Gyr*, Weitere Erfahrungen zur Schutzimpfung gegen Windpocken. Mschr. Kinderheilk. **14**, 110. — *Handrick*, Schutzimpfung bei Varicellen. Mschr. Kinderheilk. **13**, 242. — *Hess* u. *Unger*, A protectiv therapie for varicella and a consideration of its pathogenesis. Amer. J. Dis. Childr. **16**, 34. — *Heuberger*, Klinische Beobachtungen bei Varicellen. Mschr. Kinderheilk. **30**, 385. — *Hoffmann, W.*, Varicellenschutzimpfung. Schweiz. med. Wschr. **1925**, 716. — *Hottinger*, Varicellen. Aus Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler-Schlossmann. 4. Aufl. **1931**. — *Hotzen*, Schutzimpfung gegen Varicellen. Mschr. Kinderheilk. **15**, 576. — *v. Kesmarszky*, Über Prophylaxe der Varicellen. Arch. Kinderheilk. **85**, 1. — *Kling*, Über Schutzimpfung gegen Varicellen. Berl. klin. Wschr. **1913**, 2083 — Technik der Schutzimpfung gegen Varicellen. Berl. klin. Wschr. **1915**, 13. — *Knöpfelmacher*, Schutzimpfung gegen Varicellen. Mschr. Kinderheilk. **25**, 367. — *Lapidus*, Über Schutzimpfung gegen Varicellen. Mschr. Kinderheilk. **14**, 237. — *Meyer, S.*, Über Schutzimpfungen gegen Varicellen. Mschr. Kinderheilk. **15**, 184 (1918). — *Meyer-Stromfeldt*, Über Varicellenschutzimpfung. Mschr. Kinderheilk. **85**, 111. — *Michael*, Prophylact. vaccination against chicken pox. Arch. of Pediatr. **34**, 702. — *Mitchel* and *Ravenel*, The value of convalescent-serum in protection against varicella. Arch. of Pediatr. **1925**, 709. — *Nelken*, Klinische und hämatologische Beobachtungen bei Varicellen. Mschr. Kinderheilk. **32**, 128. — *Petenyi*, Quantitative Gesichtspunkte bei der aktiven Immunisierung. Schutzimpfung gegen Varicellen. Ref. Z. Kinderheilk. **21**, 782. — *Rabinoff*, Prophylactic Vaccination for varicella. Arch. of Pediatr. **32**, 651. — *Sarvan*, Beiträge zur Frage der Schutzimpfung bei Varicellen. Ref. Z. Kinderheilk. **22**, 657. — *Schmidt*, Erfahrungen mit Rekonvaleszentenserum. Med. Klin. **1924**, 638. — *Siegl* u. *Rupilius*, Zur Schutzimpfung gegen Varicellen (nach *v. Kesmarszky*). Arch. Kinderheilk. **88**, 25. — *Soldin*, Einige Beobachtungen bei der Varicellenschutzimpfung. Med. Klin. **1923**, 577. — *Steinert*, Beobachtungen anläßlich einer Varicellenepidemie. Z. Kinderheilk. **26**, 94 (1920). — *Stroh*, Zur Klinik der Varicellen mit besonderer Berücksichtigung des Blutbildes. Z. klin. Med. **26**, 120 (1920). — *Tezner*, Varicellen. Erg. inn. Med. **41** (1931). — *Waddel* u. *Elsy*, Prophylaxis of varicella with vesicale fluid. Amer. J. Dis. Childr. **34**, 540. — *Wallgreen*, Versuch einer Prophylaxe gegen Windpocken mit Rekonvaleszentenserum. Z. Kinderheilk. **20**, 422. — *Weech*, The Prophylaxis of Varicella with convalescents-serum. J. amer. med. Assoc. **1924 II**, 1245.

Düsseldorf, Kinder- und Infektionsklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Zur Klinik der Doppelinfektion von Scharlach und Masern.

Von

Fritz Klopffleisch.

Mit 12 Textabbildungen.

Die Kenntnis der Mischformen von Masern und Scharlach reicht bereits weit zurück. Nach *Fleischmann* (1872) findet man die ältesten Beobachtungen über Mischformen dieser beiden akuten Exantheme schon bei den Schriftstellern, die über Röteln schrieben. Bei *Schönlein*, *René Blache* (1870) u. a., die Röteln für eine Kombination von Masern und Scharlach halten, findet man Bezeichnungen, wie „rougeole scarlatineuse" oder „scarlatine rubéolique ou morbilleuse". Sie mögen aus dem Bestreben entstanden sein, die Erscheinungen des Krankheitsbildes ihren Symptomen nach einzureihen. Als in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts sich die Stimmen derer mehrten, die einwandfrei das gleichzeitige Bestehen zweier akuter Exantheme beobachtet hatten — sie kamen vornehmlich aus Kinderkliniken — waren es vor allen anderen *Hebra* und *Mayer*, die dieser Auffassung mit ihrer ganzen Autorität entgegentraten und deren großer Einfluß der allgemeinen Anerkennung der Mischexantheme, namentlich von seiten der Dermatologen, sich entgegenstellte.

Heute besteht kein Zweifel mehr, daß zwei akute Exantheme bei ein und demselben Individuum, sowohl gleichzeitig als auch nacheinander vorkommen können. Die große einschlägige Literatur bietet aber eine solche Fülle verschiedener Ansichten, Beobachtungen und Folgerungen, die sich zum Teil direkt entgegenstehen, daß es durchaus angebracht erscheint, sich mit diesem Fragekomplex eingehend zu befassen. Die vorliegende Arbeit behandelt auf Anregung von Doz. *A. Hottinger*, Mischformen von Masern und Scharlach.

Es sei vorausgeschickt, daß man die Bezeichnung Doppelexantheme nicht ganz eng faßt und nur das gleichzeitige Erscheinen am selben Individuum darunter verstehen soll. Denn man sieht gerade ein solches gleichzeitiges Aufschießen beider Exantheme am seltensten (*Escherich*). Aber auch eine Abgrenzung, wie sie *Unruhs* Forderung enthält, daß man von Scharlach nach Masern nur sprechen könne, wenn der Scharlach

spätestens vor dem vollständigen Abblassen des Masernexanthems erscheine (man könnte dasselbe logischerweise auch auf Masern nach Scharlach anwenden), ist noch zu eng. Denn das Exanthem bildet ja nicht immer die hauptsächlichste Manifestation der Masernkrankheit (*Doebert*). Es kommt vielmehr darauf an, daß die zweite Infektion noch in irgendeinem Stadium der ersten erfolgt, entweder im Stadium der Inkubation oder dem des Exanthems oder der Rekonvaleszenz. Solange der Organismus noch unter dem Einfluß der ersten Infektion steht, haben wir das Recht, von Doppelinfektionen zu sprechen. Demnach wären auch solche Fälle noch hierher zu zählen, bei denen die Infektion und Inkubation der zweiten Krankheit erst in die Zeit der Rekonvaleszenz der ersten fällt.

Die Doppelinfektionen kommen durch zufälliges Zusammentreffen sporadisch während der einzelnen Epidemien vor. Noch niemals gab es eine Epidemie von Mischinfektionen von Masern und Scharlach. Bei dem Material der hiesigen Infektionsklinik vom 1. IV. 1928 bis 1. XI. 1932, das dieser Arbeit zugrunde liegt, betrug die Zahl der Mischexantheme bei der verhältnismäßig großen Menge von 2550 Scharlach- und 1180 Masernfällen nur 50 = 1,4% (s. Tab. 1).

Tabelle 1. *Häufigkeit und Letalität von Masern und Scharlach im Vergleich zu den Mischexanthemen (vom 1. IV. 1928 bis 1. XI. 1932).*

Scharlach	Gestorben		Masern	Gestorben		Mischinfektionen von Masern und Scharlach oder Scharlach und Masern		Gestorben		Scharlach und Masern		Masern und Scharlach		Gleichzeitiges Auftreten beider Infektionen	
	Zahl	%		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
2550	35	1,4	1180	66	5,6	50	1,3	0	0	44	1,2	3	0,1	3	0,1

Unser Hauptinteresse galt in dieser Arbeit der *Klinik* der Doppelinfektionen von Masern und Scharlach. Es war uns besonders wichtig, die verschiedenen Erscheinungsformen der Exantheme, ihre gegenseitige Beeinflussung zu beschreiben. Daneben stellte sich naturgemäß die Frage ein, ob an Hand unserer Beobachtungen und im Zusammenhang mit den in der Literatur beschriebenen Fällen eine wechselseitige Beeinflussung des Charakters der beiden Infektionskrankheiten, deren Inkubationszeit, der Exantheme und Nachkrankheiten sich würde nachweisen lassen. Über diese Fragen gibt die Literatur, wie schon erwähnt, keine klare Auskunft, da ja die Beobachtungen nicht alle unter gleichen Bedingungen gemacht werden. Eine Beeinflussung des einen Exanthems wird im wesentlichen davon abhängen, wann der zweite Infekt auf den ersten trifft, vielleicht auch von ihrer Reihenfolge

[*Grancher* (1885), *Peschle* (1927), *S. Meyer* (1930), *Hottinger* (1931) u. a.], vor allem aber von dem Grad beider Infekte (*Janowsky*). Versuchen wir, uns zunächst ein Bild zu machen von den bisherigen Ergebnissen der Literatur und ihrer Einstellung zu den soeben aufgeworfenen Fragen. Nach *S. Meyer* erstreckt sich die Beeinflussung der beiden Exantheme sowohl auf die Eigenartigkeit der Hauterscheinungen als auch auf alle anderen Krankheitszeichen.

I. Inkubationszeit.

Änderungen der Inkubationsdauer äußern sich fast ausschließlich in einer Verlängerung derselben. Jedenfalls wird das Gegenteil, eine Abkürzung der Inkubation, nur einmal, und zwar bei *Caiger* (1894) erwähnt, der als Charakteristicum der auf Scharlach folgenden Masern den frühzeitigen Ausbruch der Eruption (24 Stunden nach der katarrhalischen Invasion) beschreibt. *Fleischmann* dagegen beobachtete eine Verlängerung der Inkubationszeit, ebenso *Mayr*, der die Ansicht vertrat, daß die Gegenwart des einen den Ausbruch des anderen Exanthems sistiere. Dieses komme erst zum Ausbruch, wenn das erstere in das Stadium der Desquamation getreten oder bereits völlig abgelaufen sei. *Baur* (1921) veröffentlichte u. a. 3 Fälle von Scharlach und Masern mit einer Verlängerung der Maserninkubation infolge des gleichzeitigen Infektes mit der anderen Erkrankung bis auf 15 bzw. 17 Tage. *Risel* (1905) beschreibt dagegen nur eine Verzögerung des Exanthemausbruches, nicht aber der Totalinkubation (Inkubation und Prodromi). Dem Exanthem ging einige Tage vorher ein uncharakteristischer Ausschlag voraus.

II. Wechselseitige Beeinflussung der Prodromalerscheinungen und der Exantheme.

Die charakteristischen Prodromalerscheinungen waren nicht immer deutlich, dagegen waren Kopliks immer vorhanden (*Risel*). *Doebert* (1903) und *Jürgensen* (1911) betonen das häufige Auftreten von Durchfällen einige Tage vor Ausbruch des auf Masern folgenden Scharlachexanthems, so daß sie fast die Bedeutung von Prodromalsymptomen hatten. Das Exanthem kann bei Scharlach nach Masern undeutlich und nur schwach rosenrot, flüchtig und nur schwer zu diagnostizieren sein (*Fleischmann, Doebert, Unruh, Gläser*). Nach *Unruh* und *Doebert* liegt die Ursache für diesen uncharakteristischen Ausschlag in der intensiven Beanspruchung der Haut durch die Maserneruption. Auf die neue Affektion kann die Epidermis nicht mehr in so heftiger Weise reagieren. Die begleitenden Symptome (Angina, Fieber) waren in der Regel von größerer Prägnanz. *Hukiewicz* beobachtete bei einem Teil seiner Masern-Scharlach-Fälle eine merkwürdige Veränderung des Masern-

exanthems. Die Veränderung, die nur den Stamm und die Extremitäten, aber niemals das Gesicht betraf, war immer dort zu finden, wo das Masernexanthem reichlich angelegt, aber noch nicht vollständig entwickelt war. Es bestand aus beetartig erhabenen, nur schmale Stellen frei lassenden Flecken, die am meisten an Urticariaquaddeln erinnerten und sich durch große Veränderlichkeit auszeichneten. Wenn das schnell wieder verschwundene Exanthem das Hautniveau wieder erreicht hatte, wurde das Scharlachexanthem sichtbar, während die Morbillen erst nach dem Abblassen der starken Hauthyperämie als blaurote Flecken wieder hervortraten. Er schließt aus der Tatsache, daß die freien Stellen zwischen dem veränderten Exanthem noch nicht vom Scharlach bedeckt waren, daß die Veränderung nicht vom Scharlachexanthem selbst, sondern durch eine dem letzteren unmittelbar vorausgehende Hauterscheinung beeinflußt wird. *Stiller* (1877) und *Jochmann* (1924) sahen ähnliche Veränderungen. Diagnostische Schwierigkeiten bestehen nur dann, wenn Masern- und Scharlachexantheme gleichzeitig oder in kurzer Aufeinanderfolge erscheinen. Dann können sie vielleicht sogar an uncharakteristischen Stellen beginnen [*Jürgensen*, *Doebert*, *Fleischmann*, *Leichtenberger* (1882)]. Dagegen ist *Grancher* der Ansicht, daß die Differenzierung immer leicht sei und die Exantheme keine verwirrenden Einzelheiten zeigten. In einzelnen Fällen wurden im unmittelbaren Anschluß an das 2. Exanthem oder auch im weiteren Abstand Rezidive beobachtet, und zwar in den 3 Formen:

1. Scharlach-Masern-Masern (*Jürgensen*, *Carballeira*).
2. Scharlach-Masern-Scharlach (*Hukiewicz*, *Rosanow*, *Hase*).
3. Masern-Scharlach-Scharlach (*Hukiewicz*).

Zechmeister (1877) und *Blocker* (1912) sahen die Scarlatina bzw. die Morbillen nach dem Abblassen der sie vorher bedeckenden Scharlach- oder Masernexantheme wieder erscheinen.

III. Wechselseitige Beeinflussung beider Infektionen bezüglich des Verlaufs und der Komplikationen.

Die Temperaturkurven, ein sonst bei allen Krankheiten zu Rate gezogenes Hilfsmittel, haben bei den Arbeiten über Mischexantheme bisher nur wenig Würdigung gefunden. *Fleischmann*, der sich als erster ziemlich eingehend damit befaßt hat, sagt ganz allgemein, daß eine Kombination zweier im Inkubationsstadium befindlicher Exantheme, ebensowenig wie jedes für sich, eine Fiebersteigerung hervorrufe. Nach *Escherich* soll die Temperaturkurve durch den Eintritt der Masernkomplikation bei Scharlach wesentlich beeinflußt werden — im entgegengesetzten Fall hängt die Beeinflussung von der Form des Scharlachs ab — und zwar erscheint der absteigende Schenkel der Scharlachkurve verlängert, wenn während seines Ablaufes die Maserninkubation einsetzt.

Wo aber die Scharlachkurve schon zur Norm abgefallen war, verlief die Masernkurve meistens regelmäßig (*Risel*). Die Prognose wird im allgemeinen bei gleichzeitigem Bestehen beider Exantheme schlechter gestellt, als wenn jedes für sich allein vorhanden wäre (*Fleichmann*, *Kien*, *Peschle* u. a.). Bei diesen Mischinfektionen hat der auf Masern folgende Scharlach die bessere Prognose [*Hase*, *Rolly* (1899), *Hottinger*, *Rosanow*]. *Johannessen* und *Flesch* (1890) sahen eine auffallende Abschwächung des nach Masern folgenden Scharlachs, und letzterer folgert sogar aus seiner Beobachtung, daß die Masern vorübergehend Schutz gegen Scharlach gewähren. *Barthez-Rilliet*, *Steiner* und *Monti* (zitiert nach *Fleischmann*) erwähnen im allgemeinen eine Abkürzung beider Exantheme in ihrem Verlauf, namentlich soll das 2. Exanthem das erste merklich abschwächen. *Caiger*, *Hase*, *Peschle* und *Volovik* betonen den schweren Verlauf, teilweise mit besonderer Neigung zu ernsten Lungenkomplikationen, und die erhöhte Letalität für Masern nach Scharlach. *Hase* gibt diese mit 43,8% gegen 35,1% für Masern vor Scharlach an. Demgegenüber stellen *Hukiewicz*, *Pospischill*, *Doebert* und *Unruh* fest, daß der nach Masern auftretende Scharlach viel mehr zu schwerem Verlauf und ernsten Komplikationen neigt.

IV. Keine Beeinflussung der Exantheme.

Im scharfen Gegensatz zu den bisherigen Ausführungen stehen die Ansichten *Langes* (1896) und *Rollys* (1899), die jede Beeinflussung in der Inkubation, während der Prodromi, im exanthematischen Stadium oder in der Defervescenz ablehnen. Sie vertreten den Standpunkt, daß auch bei gleichzeitigem Auftreten beide Exantheme verlaufen, als ob sie allein vorhanden wären. *Hukievicz* konnte seine Beobachtungen einteilen in solche, deren Exantheme sich beeinflußt hatten und solche, die unbeeinflußt blieben.

Aus dieser Aufstellung scheint hervorzugehen, daß sich die beiden Exantheme Masern und Scharlach bei gleichzeitigem Bestehen und auch bei der Aufeinanderfolge in irgendeiner Weise beeinflussen können. Eine Regelmäßigkeit und Einheitlichkeit etwaiger Veränderungen ist daraus nicht zu entnehmen. Das hat uns in der Hauptsache veranlaßt, die ganze, schon so oft ventilierte Frage noch einmal aufzurollen und im Vergleich mit unseren zahlreichen Fällen das Verhalten dieser Mischformen an ein und demselben Individuum zu untersuchen.

Eigene Beobachtungen.

Wir haben an der Düsseldorfer Infektionsklinik in dem Zeitraum unserer Beobachtungen die Mischformen von Masern und Scharlach in allen möglichen Varianten beobachten können. Sie sind aus dem folgenden Schema zu ersehen.

1. Scharlach und Masern gleichzeitig.

a) In demselben Entwicklungsstadium (Fall 1 und 2).

b) Alternierend (Fall 3).

2. Scharlach vor Masern.

Die Inkubation der Masern beginnt:

a) Vor dem Ausbruch des Scharlachexanthems.

b) Später (während des Exanthems oder der Periode des 2. Krankseins oder in der Rekonvaleszenz).

3. Scharlach nach Masern (Fall 9, 10, 11).

Zunächst einige Beobachtungen: Aus der großen Anzahl der Fälle, die uns zur Verfügung stand, wurden nur die entnommen, die uns aus naheliegenden Gründen bemerkenswert schienen.

Fall 1. H. J., $2^1/_2$jähriges Mädchen.

13. XI. 1929 erkrankt Patientin mit Schnupfen, Husten und Fieber zusammen mit dem Schwesterchen, das Masern hatte.

22. XI. 1929. Mittelohrentzündung; es wird beiderseitige Paracentese gemacht. Darauf steigt das Fieber an.

26. XI. 1929. Es erscheint ein grobfleckiges Exanthem, im Gesicht beginnend; darauf blaßt das Exanthem wieder ab, bis die Haut im Gesicht fast ganz blank ist.

27. XI. 1929. Frische Rötung im Gesicht und am ganzen Körper, jetzt aber kleinfleckig. Patientin wird heute mit der Diagnose Masern + Scharlach eingewiesen.

Status am 28. XI. 1929: Großes, schlankes, aber mageres Kind, Sensorium frei, Krankheitsgefühl deutlich ausgesprochen. *Exanthem:* Im Gesicht diffuse Rötung, blasses Kinndreieck, am Hals, am Thorax und an den Extremitäten kleines, follikuläres, feinsprossiges Exanthem, an vielen Stellen samtartig konfluierend, besonders im Gesicht. Daneben ist ein kleinfleckiges Exanthem deutlich wahrzunehmen, in der Art einer Urticaria, etwas erhaben; Conjunctivitis, Otitis duplex, Schnupfen, Husten, Pharyngitis, Enanthem vorhanden, Vulvovaginitis mit leichtem Enanthem, Unterton der Haut deutlich gelb. Das direkte *Auslöschphänomen ist deutlich positiv. Kopf.* Augen: Die Conjunctiven und Skleren sind stark gerötet. Nase: Eitriger Schnupfen, Schleimhaut ohne Beläge. Mund: Zunge dick belegt, trocken, einzelne Follikelschwellungen, der Rand gerötet, die Spitze hochrot, Zähne o. B. Wangenschleimhaut grobfleckig gerötet, auf einzelnen Stellen *Koplik-Flecken* zu sehen, der Rachen, die Gaumenfalten, die Tonsillen etwas gerötet, zerklüftet, ohne Beläge. Ohrspiegelbefund: Das Trommelfell beiderseits auffallend rot, Incisionswunde links (Paracentese), leicht eitrig-seröser Ausfluß, Gehörgang o. B. *Hals:* Kieferwinkeldrüsen leicht vergrößert, nicht schmerzhaft, Cervicaldrüsen stark vergrößert, Occipitaldrüsen deutlich vorhanden, Hinterhauptdrüsen und Auriculardrüsen ebenfalls vorhanden, reiskorngroß, indolent. Übriger Status o. B. *Diagnose:* Masern und Scharlach.

Verlauf: 1. XII. 1929. Auslöschphänomen ist heute negativ. Das Exanthem besteht noch immer, ist aber wieder deutlich grobfleckig geworden am Rücken und am Gesäß.

3. XII. 1929. Das Exanthem blaßt ab. Die Haut zeigt typische Masernpigmentierung und grobfleckige, livide Verfärbung.

6. XII. 1929. Dick-Test (+), Kontrolle negativ.

10. XII. 1929. Es besteht Schwellung der Submaxillardrüsen, ferner Enanthem, Rachen und Tonsillen sind gerötet.

11. XII. 1929. Heute ist auf der Haut *wieder ein typisches Scharlachexanthem zu sehen. Das direkte Auslöschphänomen mit Behring-Serum ist positiv.* Die Temperatur beträgt 39,5°. Das Kind ist sehr mitgenommen. Scharlachzunge. Conjunctivitis und Schnupfen.

13. XII. 1929. Noch deutlich konfluierendes Exanthem, Auslöschphänomen stärker geworden, Drüsen unverändert, ebenso das Enanthem und die Angina catarrhalis. Temperatur bleibt hoch. Das Allgemeinbefinden des Kindes noch schlecht.

15. XII. 1929. Kind ist entfiebert.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung traten unter hohem Fieber Drüsenschwellungen, Gelenkschmerzen und Otitis media rechts auf. Das Kind wurde am 37. Behandlungstag auf Wunsch der Eltern entlassen. Außer leichter Sekretion aus dem rechten Ohr und geringer Drüsenschwellung bestand kein pathologischer Befund mehr.

Epikrise: Das $2^1/_2$ Jahre alte Kind erkrankt gleichzeitig mit dem masernkranken Schwesterchen mit Schnupfen, Husten und Fieber. Wegen einer Otitis media duplex wird am 10. Krankheitstage eine Paracentese gemacht. 4 Tage später tritt im Gesicht ein grobfleckiges Exanthem auf, das aber kurz darauf wieder abblaßt, um am nächsten Tag einer neuen, jetzt aber kleinfleckigen Rötung am ganzen Körper Platz zu machen. Wird mit der Diagnose Masern-Scharlach eingewiesen. Auslöschphänomen deutlich positiv. Kopliks vorhanden. Am 14. Krankheitstage ist das Auslöschphänomen negativ. Das Exanthem ist wieder grobfleckig geworden und verschwindet 2 Tage später ganz. Am 24. Krankheitstage tritt erneut ein typisches Scharlachexanthem mit positivem Auslöschphänomen auf, das ungefähr 4 Tage bestehen bleibt. Der weitere Verlauf geht mit Drüsenschwellungen, Otitis, Gelenkschmerzen und Fieber einher.

Fall 2. A. M., 5jähriges Mädchen.

19. III. 1929. Seit einigen Tagen hat das Kind Husten und Schnupfen. Heute besteht Temperatur und Ausschlag. Der Hausarzt stellt Kopliks fest und weist das Kind in die Klinik ein. Bei der Aufnahme fällt auf, daß das Exanthem zweierlei verschiedene Efflorescenzen zeigt; grobfleckig erhabene, teilweise urticarielle Flecken im Gesicht sowie am ganzen Körper, an mehreren Stellen vermischt mit außerordentlich feinsprossigem Exanthem, das an Scharlach erinnert. Conjunctivitis nur leicht, starker Schnupfen, grobfleckiges Enanthem der Mundschleimhaut, reichlich Kopliks, Rachen, Tonsillen, Gaumenfalten rot, geschwollen. Die Mandeln mit grauweißen Belägen bedeckt. Die Kieferwinkeldrüsen beiderseits sind vergrößert und etwas schmerzhaft. Am linken Knie eine verheilende, verschorfte Wunde.

20. III. 1929. Das grobfleckige Exanthem bildet sich bereits zurück, während der feinsprossige Ausschlag immer stärker wird, so daß sich die Diagnose Scharlach direkt aufdrängt. In den nächsten Tagen blaßt das Exanthem langsam ab.

26. III. 1929. Kein pathologischer Befund.

30. III. 1929. Es beginnt typische Schuppung an Händen und Füßen.

1. IV. 1929. *Schuppungserythem (Streifig, rissige Form).*

6. IV. 1929. Leichter Temperaturanstieg, frische Angina catarrhalis, die langsam abklingt.

15. IV. 1929. Heute wird die Patientin ohne pathologischen Befund entlassen.

Epikrise: Das 5 Jahre alte Kind erkrankt einige Tage vor der Aufnahme mit Schnupfen und Husten. Bei der Aufnahme besteht Fieber und Ausschlag. Letzterer zeigt zweierlei Efflorescenzen: grobfleckig erhabene, urticarielle Flecken im Gesicht und am ganzen Körper, an mehreren Stellen vermischt mit feinsprossigem Exanthem. Schnupfen, Husten, Conjunctivitis, Kopliks, Enanthem vorhanden. Auf den Mandeln grauweiße Beläge. Am nächsten Tage ist das feinsprossige Exanthem noch größer geworden, während sich der grobfleckige Ausschlag zurückbildet. Nach einigen Tagen ist der ganze Ausschlag verschwunden. Während der typischen Scharlachschuppung tritt am 14. Behandlungstage ein Schuppungserythem (streifig, rissige Form) auf. Am 19. Tage nochmals frische katarrhalische Angina, die aber bald abklingt. Der weitere Verlauf ist ohne Besonderheiten.

Besprechung von Fall 1 und *2*. Beide Kinder wurden mit der Diagnose Masern-Scharlach eingewiesen. Beiden gemeinsam sind die, sowohl für Scharlach als auch für Masern charakteristischen, sehr starken katarrhalischen Erscheinungen. An der Richtigkeit der Diagnose Masern ist nicht zu zweifeln. Sie erhellt ohne weiteres aus der Form des Exanthems, vor allem aber den Kopliks und der typischen Pigmentierung nach dem Abblassen des Ausschlages. Wichtig ist auch der Hinweis in der Anamnese des einen Falles auf eine Infektion durch das bereits erkrankte Schwesterchen der Patientin. An der Diagnose Scharlach könnten in diesem Falle im ersten Augenblick Zweifel auftreten insofern, als das zunächst auftretende, flüchtige Exanthem einem scarlatiniformen Rash bei Masern sehr ähnlich ist. Der nachfolgende Ausschlag zeigt aber neben dem morbilliformen Aussehen deutlich die Charakteristica der Scarlatina mit Beteiligung der Follikel und dem blassen Kinndreieck. Ausschlaggebend für die Diagnose Scharlach ist der positive Ausfall des Auslöschphänomens. Daß sich für den Scharlach keine anamnestischen Anhaltspunkte ergaben, kann an der Diagnose Scharlach nicht irre machen. Wahrscheinlich geht er im ersten Fall von der Paracentese bei Otitis media aus. Auch der weitere Verlauf mit dem Auftreten eines neuen Exanthems in der Periode des zweiten Krankseins sichert uns die Diagnose Scharlach. Dieses neue Exanthem ist auf Grund des positiven Auslöschphänomens als echtes Scharlachrezidiv anzusehen. Im 2. Falle ist der Scharlach durch das am 14. Tag auftretende Schuppungserythem sichergestellt.

Fall 3. W. St., 7jähriger Junge.

Patient erkrankt ungefähr vor 14 Tagen mit Schnupfen, Husten und Fieber.

Am 4. II. 1929 bricht ein rötelnartiges, kleinfleckiges Exanthem am ganzen Körper aus, das aber am nächsten Tag schon wieder vollständig verschwunden ist.

9. II. 1929. Heute zeigte sich ein Exanthem, das, im Gesicht und am Hals beginnend, sich über den ganzen Körper ausdehnt.

11. II. 1929. Bei der heutigen Aufnahme in die Klinik besteht ein *typisches Masernexanthem* am ganzen Körper, insbesondere im Gesicht. Das Kind hat *Schnupfen, Conjunctivitis* beiderseits und *Kopliks* an beiden Wangenschleimhäuten.

12. II. 1929. Temperatur nicht übermäßig hoch. Heute fällt auf, daß an beiden Unterschenkeln, Oberschenkeln und am Unterbauch ein ausgesprochenes scarlatiniformes Exanthem aufgetreten ist. Das Exanthem hat nun einen typischen Mischcharakter von Masern und Scharlach. Die bakteriologische Untersuchung des Rachenschleims ergibt hämolytische Streptokokken.

Das Exanthem ist nach 3 Tagen abgeklungen. Das Kind fühlt sich wohl.

Am 1. III. 1929 tritt eine typische, groblamellöse Scharlachschuppung auf. Der weitere Verlauf ist, abgesehen von einem bald abheilenden Panaritium, leicht und komplikationslos.

Epikrise: Der 7 Jahre alte Junge war schon vor einiger Zeit an Schnupfen, Husten und Fieber erkrankt. 6 Tage vor der Aufnahme bricht am ganzen Körper ein rötelnartiges, kleinfleckiges Exanthem aus, das aber am nächsten Tag wieder verschwunden ist. 4 Tage später zeigt sich ein neues Exanthem, das vom Gesicht auf den ganzen Körper übergeht. Bei der Aufnahme besteht ein typisches Masernexanthem, außerdem Schnupfen, Husten, Conjunctivitis und Kopliks. Am nächsten Tag sieht man auf den Unterschenkeln und auf dem Unterbauch ein scarlatiniformes Exanthem. Der Ausschlag hat jetzt typischen Mischcharakter von Scharlach und Masern. Hämolytische Streptokokken positiv. Das Exanthem ist nach 3 Tagen abgeklungen. Im weiteren Verlauf tritt eine typische, groblamellöse Scharlachschuppung auf.

Besprechung von Fall 3. Das Krankheitsbild ist klar. Daß das zweite Exanthem wirklich ein Scharlach ist, kann weniger aus dem bakteriologischen Befunde, der hämolytische Streptokokken ergab, als vielmehr aus der nachfolgenden charakteristischen Scharlachschuppung als erwiesen angesehen werden. Bei dem erwähnten rötelnartigen Ausschlag einige Tage vor Ausbruch der Morbillen handelte es sich zweifellos um einen Rash bei Masern.

Fall 4. E. K., 6jähriger Junge.

23. X. 1928. Patient erkrankt akut mit Kopfschmerz und Mattigkeit.

24. X. 1928. Man sieht ein feinsprossiges Scharlachexanthem am Rumpf und an den Extremitäten. An den Extremitäten leicht konfluierend. Auf den Pulmones beiderseits spärlich feinblasige Rasselgeräusche. Die Zunge ist belegt, die Tonsillen sind gerötet und geschwollen und stellenweise mit grünlichgrauen Belägen bedeckt. Kieferwinkeldrüsen beiderseits vergrößert und druckempfindlich.

25. X. 1928. Das Scharlachexanthem ist heute bereits fast ganz abgeblaßt. Auf beiden Seiten der Wangenschleimhaut sieht man deutlich *Kopliks*. Beginnende Conjunctivitis und Bronchitis.

27. X. 1928. Reichlich Kopliks beiderseits; katarrhalische Erscheinungen stärker geworden. Im Gesicht und hinter den Ohren ist ein beginnendes Exanthem zu sehen.

29. X. 1928. Die Haut zeigt heute ein vollausgebildetes, kräftiges Masernexanthem, unter dem das Scharlachexanthem stellenweise wieder aufflammt.

Schnupfen, Conjunctivitis und Bronchitis beiderseits sind noch vorhanden. Das Kind macht einen ziemlich kranken Eindruck.

30. X. 1928. Das Kind klagt heute über Ohrenschmerzen links. Das Trommelfell ist gerötet und vorgewölbt.

2. XI. 1928. Die Temperatur ist zur Norm abgefallen. Das Exanthem ist vollständig verschwunden. Das linke Ohr sezerniert noch. Die katarrhalischen Erscheinungen sind im Rückgang begriffen. Das Kind ist munter und ißt wieder.

Im weiteren Verlaufe trat ein Hordeolum am rechten Auge und ein Umlauf am rechten Zeigefinger auf, beide heilen bald ab. Das Kind wird geheilt entlassen.

Epikrise: Ein 6 Jahre altes Kind erkrankt mit Kopfschmerz und Mattigkeit. Am nächsten Tag zeigt sich ein feinsprössiges Exanthem am Rumpf und an den Extremitäten. Auf den Pulmones spärliche R.G. Tonsillen gerötet und mit grünlichgrauen Belägen bedeckt. Einen Tag später blaßt das Scharlachexanthem bereits wieder ab. Man sieht Kopliks auf der Wangenschleimhaut. Conjunctivitis und Bronchitis vorhanden. Nach weiteren 2 Tagen schießt im Gesicht und hinter den Ohren ein typisches Masernexanthem auf. Darunter wird teilweise der Scharlach wieder sichtbar. Starke Conjunctivitis und Bronchitis. Das Kind ist sehr krank. Es stellt sich eine Otitis media ein. Am 11. Krankheitstag ist das Exanthem abgeklungen, ebenso die katarrhalischen Erscheinungen. Das Kind ist wieder munter. Im weiteren Verlauf traten ein Hordeolum und ein Panaritium auf.

Besprechung Fall 4. Auch hier könnte man wegen der Flüchtigkeit des Exanthems an einen Rash bei Masern denken, wobei auch die für Scharlach charakteristischen katarrhalischen Erscheinungen vorhanden sein können (*Wieland* 1928). Aber der bakteriologische Befund des Nasen- und Rachenschleims, der hämolytische Streptokokken ergab, und vor allem das neuerliche Aufflammen des scarlatiniformen Exanthems unter dem der Morbillen, das bei einem Rash niemals beobachtet wird, stellen die Diagnose Scharlach sicher.

Fall 5. Ch. Bl., 6jähriges Mädchen.

5. V. 1930. Patientin erkrankt akut mit Erbrechen, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden.

7. V. 1930. Bei der Aufnahme zeigt sich ein scharlachähnliches Exanthem mit stecknadelkopfgroßen, dicht stehenden, intensivroten Fleckchen, die am Hals und an den Extremitäten größer und unregelmäßiger sind und zum Teil konfluieren. Kinn und Munddreieck sind blaß. Der Unterton der Haut ist deutlich subikterisch. Es besteht leichte Conjunctivitis. Die Zunge ist belegt, auf dem weichen Gaumen ein deutliches Enanthem. Die Tonsillen sind vergrößert und mit weißlichgelben, lacunären Belägen bedeckt. Die Kieferwinkeldrüsen sind mäßig vergrößert und druckempfindlich.

8. V. 1930. Das Exanthem ist intensiver geworden und konfluiert auch am Unterbauch. Die Temperatur ist auf 40,1° angestiegen.

10. V. 1930. Das Exanthem blaßt ab, die Beläge auf den Tonsillen stoßen sich ab (Erdbeerzunge). Conjunctivitis ist stärker geworden.

11. V. 1930. Unter Temperaturanstieg auf 39,9° tritt ein grobfleckiges Exanthem von zartrosa Farbe auf. Das Auslöschphänomen ist negativ, es besteht

Polymikroadenie. Es besteht Verdacht auf Röteln oder Masern bei Scharlach. Die katarrhalischen Erscheinungen sind gering. Keine Kopliks.

12. V. 1930. Das grobfleckige Exanthem ist fast völlig verschwunden und hat einem scharlachähnlichen, kleinfleckigen Exanthem Platz gemacht. Stark positiver Hecht und Rumpell. Der Rachen ist noch gerötet und geschwollen, und die Drüsen am ganzen Körper sind ebenfalls gleichgeblieben. Das Exanthem bleibt bis zum 15. Tag bestehen und verschwindet dann. In der Folge stellt sich eine uncharakteristische Schuppung ein. Keine Komplikationen.

Epikrise: Ein 6 Jahre altes Mädchen erkrankt mit Erbrechen, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Bei der Aufnahme zeigt sich ein kleinfleckiges, teils konfluierendes Exanthem auf subikterischem Hautunterton. Mund- und Kinndreieck blaß. Enanthem der Mundschleimhaut, Tonsillen vergrößert und weißlich belegt. Das Exanthem ist am nächsten Tag noch deutlicher, blaßt aber 2 Tage später ab. Unter Temperaturanstieg tritt am 6. Behandlungstag ein grobfleckiges, rosarotes Exanthem auf. Keine Kopliks. Geringe katarrhalische Erscheinungen. Es besteht Polymikroadenie. Auslöschphänomen negativ. Verdacht auf Röteln oder Masern bei Scharlach. Am nächsten Tag hat das grobfleckige Exanthem wieder einem kleinfleckigen, scharlachähnlichen Ausschlag Platz gemacht, der 3 Tage bestehen bleibt. *Hecht* und *Rumpell* positiv. Rachen gerötet und geschwollen.

Fall 6. S. G., 3jähriges Mädchen.

Der Bruder der Patientin erkrankte vor 10 Tagen an typischen Masern.

10. VI. 1931. Patientin erkrankt mit hohen Temperaturen und Schüttelfrost und Erbrechen und wird mit allen Zeichen eines typischen Scharlachs aufgenommen. Das Exanthem ist feinsprossig. In den Ellenbogen und an den Schultern sind Petechien zu erkennen; an den Oberschenkeln, im Rücken und am Hals sieht man innerhalb dieses diffusen Ausschlages etwa pfennigstückgroße, aber auch größere, ausgelöschte Zonen. Das Blutbild ist im ganzen Verlauf uncharakteristisch. Während der Masernperiode macht sich eine auffallend geringe Leukocytenzahl bemerkbar. Typische Himbeerzunge. Der weiche und harte Gaumen sind mit einem kleinen, teils hämorrhagischen, feinsprossigen Enanthem übersät, Gaumenfalten, Rachen und Tonsillen hochrot und geschwollen, auf letzteren geringe Beläge. Die Kieferwinkeldrüsen sind eben palpabel.

Die Diagnose wird gestellt auf Scharlachexanthem mit beginnender circumscripter Auslöschung im Rücken, infolge eines fraglichen Doppelinfektes mit Masern (12. Tag der Maserninkubation).

12. VI. 1931. Das Exanthem geht zurück. Es treten Kopliks, sehr starke Conjunctivitis und Husten auf.

13. VI. 1931. Die Haut ist blaß. Im Laufe des Tages tritt im Gesicht ein kleinfleckiger, rötelnartiger Ausschlag auf. Auf der Wangenschleimhaut massenhaft Kopliks.

14. VI. 1931. Heute besteht ein typisches Masernexanthem.

15. VI. 1931. Die Masern blassen bereits wieder ab. Die Haut ist fast normal.

17. VI. 1931. Heute tritt an einzelnen Stellen erneut ein feinsprössiges, typisches Scharlachexanthem auf, das nur einen Tag bestehen bleibt.

Im weiteren Verlauf treten eine Otitis media, ein Gerstenkorn, ein Panaritium und rezidivierende Drüsenschwellungen am Hals hinzu. Patientin wird geheilt entlassen.

Epikrise: Der Bruder der Patientin bekam vor 10 Tagen typische Masern. Die Patientin selbst erkrankt mit hohem Fieber, Schüttelfrost und Erbrechen. Bei der Aufnahme bietet sich das Bild des typischen Scharlachs: feinsprössiges Exanthem, Himbeerzunge, Enanthem des Gaumens, teils hämorrhagisch hochrote, geschwollene Tonsillen mit geringen Belägen. An den Ellenbogen und Schultern Petechien, an Hals, Rücken und Oberschenkeln pfennigstückgroße ausgelöschte Zonen 2 Tage später geht das Exanthem zurück. Es treten Kopliks, starke Conjunctivitis und Husten auf. Am nächsten Tag beginnt im Gesicht ein rötelnartiger Ausschlag, der sich am darauffolgenden Tag als typisches Masernexanthem erweist. Der Ausschlag blaßt aber nach einem Tag wieder ab. Statt dessen tritt ein neues Scharlachexanthem auf, das aber auch nur einen Tag bestehen bleibt. Im weiteren Verlauf treten Otitis, Hordeolum, Panaritium und rezidivierende Drüsenschwellung hinzu. Patientin wird geheilt entlassen.

Fall 7. Chr. B., 6jähriges Mädchen (vgl. Temperaturkurve Abb. 1).

16. VI. 1931. Das Kind erkrankt akut mit Fieber, Erbrechen, Schmerzen im Leib und einem im Rücken beginnenden Ausschlag.

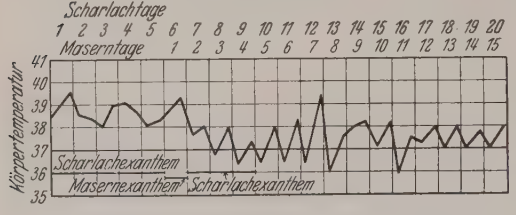


Abb. 1. *Scharlach—Masern—Scharlach:* Auffallende Verkürzung der Maserneruption. Rezidivieren des Scharlachs.

17. VI. 1931. Am ganzen Rumpf, an den Oberschenkeln, im Schenkeldreieck und an beiden Armen sieht man ein hochrotes, kleinfleckiges, nicht konfluierendes Exanthem auf subikterischer Haut. Hecht —, keine Petechien. Über den Lungen vereinzelte bronchitische Geräusche. Beide Tonsillen sind gerötet und geschwollen und mit Nekrosen bedeckt. Die Kieferwinkeldrüsen sind kirschgroß.

19. VI. 1931. Das Exanthem ist noch deutlich. Hecht ist heute positiv, ebenso das direkte Auslöschphänomen.

21. VI. 1931. Das Exanthem blaßt ab.

22. VI. 1931. Heute morgen besteht Schnupfen und Conjunctivitis; Kopliks sind reichlich vorhanden, und ein grobfleckiges, konfluierendes Masernexanthem beginnt im Gesicht, hinter den Ohren und am ganzen Körper. Die Nackendrüsen sind geschwollen. Das Scharlachexanthem und das Auslöschphänomen sind verschwunden.

23. VI. 1931. Heute ist das Masernexanthem bereits völlig zurückgegangen, statt dessen ist ein frisches Scharlachexanthem mit deutlichem Auslöschphänomen, positivem Hecht und positivem Dermographismus zu sehen. Innerhalb der gelöschten Zone sind noch die Residuen der Masernflecke zu sehen (siehe Abb. 2). Dieses Exanthem beginnt schon nach 2 Tagen abzublassen.

Der weitere Verlauf wird kompliziert durch eine ziemlich schwere paravertebrale Pneumonie mit zeitweise sehr hohen Temperaturen. Das Kind kann aber am 46. Behandlungstag geheilt und ohne pathologischen Befund entlassen werden.

Epikrise: Das 6 Jahre alte Kind erkrankt mit Fieber, Erbrechen, Schmerzen im Leib und beginnendem Ausschlag. Auf der Haut des

ganzen Körpers sieht man ein hochrotes, kleinfleckiges Exanthem. Enanthem der Wangenschleimhaut. Tonsillen gerötet, geschwollen und mit Nekrosen bedeckt. Direktes Auslöschphänomen und Hecht positiv. 2 Tage später blaßt das Exanthem ab. Am nächsten Tag besteht Schnupfen, Conjunctivitis, Kopliks und grobfleckiges Masernexanthem hinter den Ohren und am ganzen Körper. Die Nackendrüsen sind geschwollen. Auslöschphänomen verschwunden. Nachdem am übernächsten Tag das Masernexanthem abgeblaßt ist, tritt ein neues Scharlachexanthem mit positivem Auslöschphänomen und positivem Hecht auf. Innerhalb der gelöschten Zone sind noch Residuen der Masernflecken zu sehen. Der Ausschlag blaßt nach 2 Tagen wieder ab. Der weitere Verlauf ist kompliziert durch eine paravertebrale Pneumonie mit hohen Temperaturen. Das Kind wird am 46. Behandlungstag geheilt entlassen.

Abb. 2. Positives Auslöschphänomen bei Scharlachrezidiv nach Masern. Innerhalb der gelöschten Zone sind noch die Masernresiduen (Pigmentflecken) zu erkennen. (23. VI. 1931.)

Besprechung Fall 5, 6 und *7*. Die ersten Krankheitszeichen aller 3 Fälle sind vollkommen eindeutig. Es handelt sich um Scharlach mit all seinen typischen Erscheinungen. Anders das zweite Exanthem, dessen Form bei allen drei Fällen an Masern denken läßt. Diese Vermutungsdiagnose wird bei Fall 6 und 7 erhärtet durch die Stärke der katarrhalischen Erscheinungen und die zahlreichen Kopliks, die bei Beobachtung 5 ganz fehlen. Auffallend ist das kurze Bestehen des morbilliformen Ausschlages (Fall 5 $1^1/_2$ Tage, Fall 6 und 7 nur einen Tag), das bei den beiden letzten wohl erwähnt werden muß, aber die Diagnose Masern nicht trüben kann (Kopliks). Fall 5 dagegen ist recht zweifelhaft. Die zarte rosa Farbe des Ausschlages ist allein noch nicht ausreichend für die Ablehnung der Morbillen. Denn *Escherich* u. a. schreiben, daß bei

Scharlach nach Masern das Exanthem undeutlich und schwach sein könne. Dasselbe wäre auch im umgekehrten Falle möglich. Auch *Unruhs* Begründung, die ich schon oben anführte, ließe sich darauf anwenden. Die Epidermis ist durch das voraufgegangene Scharlachexanthem in ihrer Reaktionsfähigkeit so herabgesetzt, daß sie auf die nachfolgenden Morbillen nicht mehr so intensiv anspricht. Dennoch lehnen wir es ab, die Diagnose Masern mit Sicherheit aufrechtzuerhalten. Ausschlaggebend dafür ist das Fehlen der Kopliks und die schwachen katarrhalischen Erscheinungen. Dagegen weist die länger bestehen bleibende Polymikroadenie auf Röteln hin. Bestimmt durch dieses letztere Symptom und die Unsicherheit aller anderen haben wir uns hier für Röteln entscheiden müssen. Obschon der Fall aber nicht unbedingt zum Thema gehört, bringe ich seine Beschreibung, weil er als Gegenstück zu den beiden anderen die Schwierigkeiten illustriert, die die Diagnose bieten kann. Bei Fall 6 und 7 ist das Scharlachrezidiv erwähnenswert, dessen Entwicklung sich ohne weiteres an das Abblassen der Masern anschloß. Bei Patient 6 bestand dieses Rezidiv nur 24 Stunden, bei Patient 7 3 Tage (s. Temperaturkurve Abb. 1). Hierbei konnte man noch die Masernresiduen innerhalb des positiven Auslöschphänomens erkennen (s. Abb. 2).

Fall 8. H. F., 3jähriger Junge.

2. IV. 1929. Das Kind hat wegen einer Grippe mit Encephalitis in der hiesigen Kinderklinik gelegen. Vor 2 Tagen traten Fieber und Angina auf. Heute morgen zeigte sich ein scarlatiniformer Ausschlag, weswegen das Kind zur Infektionsklinik verlegt wird.

Status am 3. IV. 1929. Am Rumpf und an den Extremitäten sieht man ein kleinfleckiges, stark konfluierendes Exanthem. Das Gesicht ist stark gerötet, die Mundpartie frei. Drüsen sind nicht palpabel. Der Rachen ist gerötet, die Zunge zeigt die Form der typischen Scharlachzunge. Hämolytische Streptokokken +, Urinbefund: Alb. (+), sonst o. B. Diagnose: Scharlach. Außerdem befindet sich das Kind seit 2 Tagen in Maserninkubation.

5. IV. 1929. Die Temperatur ist abgefallen, das Exanthem blaßt ab.

8. IV. 1929. Tuberkulinprobe 1:1000 ist negativ.

10. IV. 1929. Heute morgen hat das Kind ausgesprochene Masernprodromalerscheinungen: starke Conjunctivitis, Schnupfen, Husten, starkes Enanthem und stark geröteten Rachen mit feinsten, weißen Belägen, aber keine Kopliks. Alb. wieder negativ.

13. IV. 1929. Die Temperatur ist auf 39° angestiegen. Hinter den Ohren und im Nacken zeigt sich ein beginnendes Exanthem. Die katarrhalischen Erscheinungen haben zugenommen. Nachmittags ist das Exanthem plötzlich wieder vollkommen verschwunden und die Haut ganz blaß. Die Temperatur steigt aber weiter auf 39,5°.

14. IV. 1929. Das grobfleckige Exanthem ist heute wieder stark herausgekommen. Die Conjunctiven sind stark gerötet. Über beiden Lungen unreines Atmen, keine Dämpfung.

15. IV. 1929. Das Exanthem bedeckt jetzt den ganzen Körper und konfluiert fast an allen Stellen. Heute sind auch deutlich Kopliks zu erkennen.

17. IV. 1929. Alb. (+).

18. IV. 1929. Das Masernexanthem ist abgeblaßt. Es beginnt charakteristische Scharlachschuppung. Die Hauterscheinungen sind damit vollständig abgeklungen. Im weiteren Verlauf der Rekonvaleszenz tritt eine Otitis media auf, die aber bald abheilt. Das Kind wird am 53. Krankheitstag wegen der postencephalitischen Erscheinungen wieder zur Kinderklinik zurückverlegt.

Epikrise: Das 3jährige Kind, das wegen Grippe mit Encephalitis in der hiesigen Kinderklinik liegt, erkrankt mit Fieber, Angina und kleinfleckigem, stark konfluierendem Ausschlag. Die Mundpartie ist frei. Rachen gerötet, typische Scharlachzunge, hämolytische Streptokokken positiv. Die Diagnose wird auf Scharlach gestellt. Außerdem befindet sich das Kind seit 2 Tagen in Maserninkubation. Das Exanthem bleibt 4 Tage bestehen. Nach weiteren 5 Tagen bekommt das Kind unter Temperaturanstieg auf 39° typische Masernprodromalerscheinungen ohne Kopliks, denen 3 Tage später, am 13. Maserninkubationstag, ein grobfleckiges Exanthem, hinter den Ohren und im Nacken beginnend, folgt. Nachmittags verschwindet der Ausschlag, erscheint aber am nächsten Tag bei weiterem Steigen des Fiebers wieder und geht langsam konfluierend auf den ganzen Körper über. Die katarrhalischen Erscheinungen haben zugenommen. Ebenso sind inzwischen Kopliks aufgetreten. Am 16. Krankheitstag ist das Masernexanthem abgeklungen. Es beginnt typische Scharlachschuppung. In der Rekonvaleszenz tritt eine Otitis media auf, die aber bald abklingt. Das Kind wird am 53. Krankheitstag zur Kinderklinik zurückverlegt.

Besprechung Fall 8. Die beiden Exantheme sind so eindeutig, daß sie der Diagnose keine Schwierigkeiten bereiten. Interessant ist lediglich das vollkommene Verschwinden des erst $^1/_2$ Tag bestehenden Masernausschlages, der am folgenden Tag verstärkt wieder erscheint. Ein Rash bei Masern ist auszuschließen. Dieser tritt so gut wie immer mit scarlatiniformem Ausschlag auf. Im vorliegenden Fall dagegen tritt das Exanthem an den für Masern charakteristischen Stellen hinter den Ohren und im Nacken auf. Daneben bestehen seit einigen Tagen typische Masernprodromi. Meist sinkt auch beim Rash das Fieber mit dem verschwindenden Ausschlag, wogegen die Temperaturkurve dieses Falles eine weitere Fiebersteigerung nach Abblassen des Exanthems verzeichnet. Demnach haben wir es hier wohl mit einem, allerdings in dieser Form selten zu beobachtenden, Vorexanthem bei Masern zu tun.

Fall 9. W. D., $2^3/_4$jähriger Junge.

Am 21. XI. 1929 erkrankt das Kind mit Fieber, Erbrechen, Husten und Durchfall. Am nächsten Tag zeigt sich ein hochrotes Masernexanthem. Seit dem 24. XI. 1929 atmet das Kind angestrengt und stoßweise mit teilweisem Aussetzen.

26. XI. 1929. Bei der Aufnahme sieht man auf Brust und Rücken nur noch Reste eines abblassenden, lividen Masernexanthems. Starkes Nasenflügelatmen. Auf dem rechten Oberschenkel ein bohnengroßer Furunkel mit einer kleinen Incisionswunde. Die ganze rechte Lunge ist intensiv gedämpft. Über den ge-

dämpften Partien hört man Bronchialatmen, rechts unten Knistern und feinblasige Rasselgeräusche. Über der linken Lunge bronchitische Rasselgeräusche. Die Drüsen am Hals und in der Leistenbeuge sind hart und etwa erbsengroß geschwollen. Der Rachen ist nicht gerötet, die Tonsillen o. B., die Zunge ist belegt.

1. XII. 1929. Die Masern sind abgeklungen. Heute plötzlich wieder hoher Fieberanstieg auf 40°. Und eine leichte Angina catarrhalis.

2. XII. 1929. Am ganzen Körper ist ein typisches Scharlachexanthem aufgetreten, die Tonsillen sind hochrot, aber ohne Beläge.

4. XII. 1929. Das Exanthem ist abgeklungen. Der Furunkel am Oberschenkel wird incidiert.

Im weiteren Verlaufe der Erkrankung trat neben mehreren Hautabscessen noch ein periproktischer Absceß auf, die incidiert wurden und dann gut abheilten. Das Kind wurde am 39. Behandlungstag geheilt entlassen.

Epikrise: Das Kind erkrankt mit Fieber, Erbrechen, Husten und Durchfall. Am nächsten Tag zeigt sich ein hochrotes Masernexanthem. Das Kind atmet angestrengt und stoßweise. Bei der Aufnahme in die Klinik sieht man nur noch die Reste eines Masernexanthems. Auf dem rechten Oberschenkel ein incidierter Furunkel. Rechte Lunge intensiv gedämpft, Bronchialatmen, Knistern und R.G. Geschwollene Leistendrüsen. Nach dem Abklingen der Masern tritt am 11. Krankheitstag eine Angina catarrhalis auf und am nächsten Tag ein typisches Scharlachexanthem, das nach 3 Tagen abklingt. Im weiteren Verlauf traten mehrere Hautabscesse und ein periproktitischer Absceß auf, die incidiert wurden. Das Kind wird am 39. Behandlungstage geheilt entlassen.

Fall 10. F. a. d. K., 2jähriger Junge.

Das Kind wird mit Masern eingewiesen.

21. X. 1929. Auf der Brust, in den Achselhöhlen und vereinzelt auf dem Rücken sieht man ein atypisches Masernexanthem, das seinem Aussehen nach an Schweißfriesel erinnert (abortiv? Kind wurde am 11. X. mit Masernrekonvaleszentenserum gespritzt). Kein Enanthem, keine Kopliks. Die Tonsillen sind vergrößert, aber ohne Beläge. Es besteht Polymikroadenie.

31. X. 1929. Das Kind hat einen Absceß in der Kreuzbeingegend, der nach 3 Tagen eröffnet wird.

5. XI. 1929. Heute ist die ganze Haut mit einem typischen, kleinfleckigen Scharlachexanthem bedeckt. Die Tonsillen sind vergrößert, gerötet, Enanthem auf der Wangenschleimhaut vorhanden, Scharlachzunge. Hämolytische Streptokokken positiv.

11. XI. 1929. Der Absceß ist ausgeheilt, das Kind beginnt zu schuppen.

12. XI. 1929. Die Temperatur steigt wieder auf 38°, begründet durch eine Drüsenschwellung und eine Otitis media rechts.

15. XI. 1929. Das Ohr läuft. Die Temperatur bleibt noch hoch.

Nach langsamer Entfieberung kann das Kind am 30. XI. geheilt entlassen werden.

Epikrise: Der 2jährige Junge wird mit Masern eingewiesen. Das Exanthem auf Brust, Rücken und Achselhöhlen ist atypisch (Schweißfriesel? Abortiver Verlauf nach M.R.S.-Injektion 10 Tage vor Aufnahme?). Keine Kopliks. Es besteht Polymikroadenie. Am 15. Krankheitstag wird ein Absceß in der Kreuzbeingegend eröffnet. Am nächsten

Tag ist die ganze Haut mit einem typischen Scharlachexanthem bedeckt. Tonsillen gerötet, Enanthem, Scharlachzunge vorhanden. Hämolytische Streptokokken positiv. Am 22. Krankheitstag beginnt das Kind zu schuppen. Im weiteren Verlauf stellt sich eine Otitis media und Drüsenschwellung mit Temperatursteigerung ein. Nach langsamer Entfieberung wird das Kind am 41. Behandlungstag entlassen.

Fall 11. H. Z., 8jähriger Junge.

Am 21. XI. 1931 erkrankt das Kind mit Schnupfen, Husten, Kopfschmerzen und Unbehagen.

26. XI. 1931. Bei der Aufnahme macht der Junge einen sehr kranken Eindruck. Im Gesicht und am ganzen Körper sieht man ein großfleckiges, intensiv rotes Exanthem mit konfluierenden Efflorescenzen. Auf den Wangenschleimhäuten ein grobfleckiges Enanthem mit abblassenden Kopliks, die Zunge ist weißgrau belegt. Der Rachenring intensiv gerötet, die Tonsillen geschwollen, ohne Beläge. Kieferwinkeldrüsen geschwollen. Über den Lungen beiderseits bronchitische Geräusche, sonst o. B., Rhinitis und beiderseitige Conjunctivitis. Diagnose: Masern.

Die Masern blassen bis zum 1. XII. 1931 ab und hinterlassen eine typische Pigmentation und kleienförmige Schuppung.

Am 11. Tag nach der Eruption des Masernexanthems erkrankt das Kind an einem schweren, septischen Scharlach. Direktes Auslöschphänomen positiv, ebenso Hecht und Rumpel-Leede. Die Leber wird stark druckempfindlich. Gehäufte, wässerige Stühle. Es stellt sich eine Angina mit starkem Ödem, eine Otitis media, die spontan perforiert, und eine Mastoiditis ein, außerdem meningitische Symptome. Der Kreislauf und das Allgemeinbefinden sind so schlecht, daß die Ohrenklinik die Operation der Mastoiditis ablehnt. Nach Indusinbehandlung tritt eine auffallende Besserung des bereits moribunden Kindes und rasches Abklingen der akuten Erscheinungen ein. Das Kind wird nach 94tägiger Krankenhausbehandlung mit leisem systolischem Geräusch über der Herzspitze ohne Funktionsstörung des Herzens und mit leichten Drüsenschwellungen am rechten Kieferwinkel entlassen.

Epikrise: Der Junge erkrankt mit Schnupfen, Husten und Kopfschmerzen und wird in sehr krankem Zustand eingewiesen. Im Gesicht und am Körper großfleckiges, intensiv rotes, konfluierendes Exanthem. Grobfleckiges Enanthem, abblassende Kopliks. Tonsillen geschwollen. Über beiden Lungen bronchitische Geräusche. Diagnose: Masern. Der Ausschlag hinterläßt nach dem Abblassen am 6. Tag typische Pigmentierung und kleienförmige Schuppung. Am 11. Tag nach der Maserneruption bekommt das Kind einen schweren, septischen Scharlach. Direktes Auslöschphänomen und Rumpel-Leede positiv. Leber stark druckempfindlich, gehäufte, wässerige Stühle. Angina mit starkem Ödem, Otitis media mit spontaner Perforation, Mastoiditis und meningitische Erscheinungen. Wegen des schlechten Kreislaufes wird die Operation der Mastoiditis abgelehnt. Nach Indusinbehandlung tritt auffallende Besserung des bereits moribunden Patienten ein.

Besprechung Fall 9, 10 und 11. Die Diagnose von Fall 9 und 11 ist ohne weiteres gegeben. Es handelt sich um typische Masern, denen einmal nach 12, das andere Mal nach 11 Tagen ein Scharlach folgt.

Im Fall 10 dagegen ist das Masernexanthem nicht ganz typisch. Vielmehr erinnert dieses Krankheitsbild stark an das im Fall 5 beschriebene Rötelnexanthem, wozu auch wieder die Polymikroadenie passen würde. Wahrscheinlich haben wir es hier dennoch mit einem Masernexanthem zu tun, das infolge des gespritzten Masernrekonvaleszentenserums abortiv verlaufen ist. Auffallend sind hier die Absceßbildungen und der septische Verlauf des Scharlachs.

Was ergibt sich nun aus der Beobachtung unserer Fälle für die eingangs gestellten Fragen?

I. Inkubation. Der Infektionstermin war in fast der Hälfte aller Fälle nicht genau genug zu ermitteln. Bei fast allen anderen Fällen mit bekanntem Infektionstermin zeigte sich die Inkubation durchweg in normalen Grenzen. Zwar war 4mal eine Verlängerung zu beobachten, die aber in 2 Fällen auf das Konto des Masernrekonvaleszentenserums zu setzen ist. Nur bei 2 Fällen war die Inkubation bis auf 18 Tage verlängert, ohne daß ein besonderer Grund vorlag. Eine Beeinflussung durch den vorhergehenden Scharlach ist aber auch hier nicht sicher zu beweisen. Denn der Inkubationsbeginn liegt beide Male erst in der Rekonvaleszenz des Scharlachs. Wie die große Zahl der übrigen Fälle zeigt, deren Inkubation ebenso spät begann, tritt dann eine Verlängerung nicht mehr ein. Das zweitemal könnte man außerdem vielleicht eine Beeinflussung durch einen am 10. Tag der Maserninkubation ausbrechenden Mumps annehmen.

II. Exanthem und Krankheitsverlauf. Die Hauterscheinungen zeigten sich im großen und ganzen nicht durch das eine oder andere Exanthem verändert. Die überwiegende Zahl der Fälle, bei denen der Scharlach vor den Masern erschien, verhielt sich in Form und Ablauf der Ausschläge, der Prodromi und auch in weiteren Verlauf durchaus so, als ob jede Infektion für sich allein vorhanden wäre, gleichgültig, ob das Masernexanthem in kurzem oder längerem Abstand dem Scharlach folgte. Auch dort, wo die Exantheme zu gleicher Zeit auf der Haut erschienen, waren sie deutlich nebeneinander zu differenzieren. Ebenso waren die katarrhalischen Symptome für Scharlach und Masern in charakteristischer Weise ausgeprägt. Nur wenn die Kinder mit M.R.S. gespritzt worden waren, traten alle Symptome nur mäßig ausgeprägt und meist nur flüchtig hervor. Einmal waren nach M.R.S. Morbillen sine exanthemate zu beobachten. Alle anderen Abweichungen von der Norm überschritten nicht das Maß dessen, was man auch sonst bei den Exanthemen hier und da sehen kann. Eine Ausnahme machen die Fälle 4, 6 und 7. Im ersteren ist das Scharlachexanthem auffällig abgekürzt, vielleicht unter der Einwirkung der unmittelbar nachfolgenden Masern. Daß es sich wirklich um Scharlach, nicht um einen scarlatiniformen Rash handelt, ist bereits dargelegt. In den andern beiden Fällen besteht jeweils

das Masernexanthem außerordentlich kurz. Beide Male nur einen Tag. Es fällt auf, daß im unmittelbaren Anschluß an die Morbillen nochmals ein Scharlachexanthem folgt, so daß man den Eindruck hat, als ob das Masernexanthem durch das Scharlachrezidiv verdrängt sei. Ob hier eine abschwächende Wirkung des Scharlachs auf die Morbillen anzunehmen ist, läßt sich allein aus diesen beiden Fällen nicht mit Sicherheit feststellen. Jedoch ist wahrscheinlich, daß wenigstens die Dauer des Masernexanthems in solchen Fällen ganz wesentlich verkürzt wird.

Masern vor Scharlach kam in unserem Material nur 3mal vor (Fall 9, 10 und 11). Hier zuzurechnen wäre unter Umständen Fall 3. Jedoch habe ich die Krankengeschichte in die erste Gruppe einbezogen, da gleichzeitig beide Exantheme aufgetreten waren. Bei diesen 3 Fällen ist hervorzuheben eine Neigung zur Bildung von Furunkeln und Hautabscessen und der außerordentlich schwere, septische Verlauf des Scharlachs in Fall 11. *Volovik* (zit. bei *Kaplan* [1927]) begründet diese Erscheinung mit der Verminderung der Resistenz des Organismus gegen Scharlachstreptokokken durch die voraufgehenden Masern. Nach *Pospischills* Erfahrungen vermittelt die rasch aufeinanderfolgende Erkrankung von Masern und Scharlach eine Streptokokkenallgemeininfektion. Auf unsere 3 Masern-Scharlach-Fälle möchte ich diese Erklärung nicht ohne weiteres anwenden, obwohl sie auch hier auf den ersten Blick vollkommen bestätigt zu werden scheint. In den beiden ersten Fällen 9 und 10 ist schon im Anschluß an die Masern vor Ausbruch des Scharlachs einmal eine Pneumonie und ein Furunkel, später ein Absceß aufgetreten. Zudem wurden beide Beobachtungen in einem Zeitraum gemacht, der, wie Tab. 2 zeigt, während der ganzen Jahre, in denen unsere Krankenfälle aufgenommen wurden (1. IV. 1928 bis 1. XI. 1932), die größte Sterblichkeit an Masern aufwies. Wahrscheinlich sind also auch die Masern schwerer verlaufen als in anderen Jahren. Danach scheint der schwere Verlauf der Fälle 9 und 10 durch den schweren Grad der damaligen Masern verursacht.

Dasselbe gilt im Fall 11 für den Scharlach. Denn die Statistik weist zu dieser Zeit bei einer immerhin verhältnismäßig geringen Zahl von Krankheitsfällen die höchste Sterblichkeitsziffer zwischen 1928 und 1932 auf

Tabelle 2. *Häufigkeit und Letalität von Scharlach und Masern bei den in die Infektionsklinik aufgenommenen Fällen vom 1. IV. 1928 bis 1. XI. 1932.*

Zeitraum	Scharlach	Gestorben	Letalität %	Masern	Gestorben	Letalität %
1. IV. 1928 bis 31. III. 1929	889	10	1,1	210	8	3,8
1. IV. 1929 „ 31. III. 1930	681	2	0,3	554	42	7,6
1. IV. 1930 „ 31. III. 1931	565	8	1,4	120	4	3,3
1. IV. 1931 „ 31. III. 1932	300	12	4,0	163	8	4,9
1. IV. 1932 „ 1. XI. 1932	115	3	2,6	133	4	3,0

(Tab. 2). Damit würde also gesagt sein, daß in erster Linie der Charakter der einzelnen Grundkrankheiten, so wie er durch den jeweiligen Genius epidemicus bestimmt ist, für den Verlauf des auf Masern folgenden Scharlachs maßgebend ist. Die kleine Zahl unserer 3 Masern-Scharlach-Fälle ist natürlich zu gering, um dieser Feststellung als Beweis dienen zu können. Immerhin ist es auffallend, daß im Fall 3 der Verlauf, abgesehen von einem Panaritium, vollständig komplikationslos ist, obschon die Infektionen so zusammentreffen, daß die beiden Exantheme gleichzeitig auf der Haut zu sehen sind. Fall 3 trat auf in einem Zeitabschnitt, der nur eine geringe Sterblichkeit aufweist.

Eine Stütze erfährt diese unsere Auffassung durch die Beobachtungen, bei denen der Scharlach den Masern vorausgeht. Dabei zeigte sich weder die Periode des zweiten Krankseins, noch die weitere Rekonvaleszenz durch das hinzutretende zweite Exanthem beeinflußt.

III. Komplikationen. Die Komplikationen verliefen nicht schwerer, als wenn beide Krankheiten allein vorhanden wären. Die Letalität war gleich Null (Tab. 1). Ein Kind wurde ungeheilt, 1 gebessert, alle anderen geheilt entlassen. Da wir die Masern in den verschiedenen Stadien des Scharlachs auftreten sahen, ohne daß von irgendeiner wechselseitigen Beeinflussung des Krankheitsgeschehens die Rede sein konnte, können wir nicht annehmen, daß die zeitliche Differenz im Erscheinen beider Infektionen irgendeinen Einfluß auf ihren Verlauf ausübte. Vielmehr führen wir den günstigen Ausgang aller Fälle auf den leichten Verlauf zurück, den der Scharlach in Düsseldorf im allgemeinen hat, und darauf, daß der Scharlach um so leichter auftritt, je jünger die Kinder sind.

Tabelle 3. *Häufigkeit der Komplikationen.*

	Zahl der Fälle	Otitis media %	Lymphangitis %	Albuminurie, Nephritis %	Angina, Tonsillarabsceß %	Pneumonie, Bronchitis %	Panaritien, Furunkel, Abscesse %	Rheumatoid %	Rezidive %
Bei Scharlach .	4000	14	53	25	13	6	2,3	11	2
Bei Doppelinfektionen v. Masern u. Scharlach	50	50	54	22	16	6	28,0	2	10

In Tab. 3 ist die Häufigkeit der Komplikationen der Doppelexantheme denen von 4000 Scharlachfällen (vom 1. I. 1918 bis 1. XI. 1932) gegenübergestellt. Dabei fällt auf, daß die Anzahl einiger Komplikationen bei der Kombination der beiden Infektionen teils größer (Otitis, Furunkel, Abscesse und Rezidive), teils kleiner (Rheumatoid) ist als bei Scharlach allein. Die Begründung dieser Tatsache ist leicht. Da sowohl Scharlach

als auch Masern eine Otitis media machen, muß logischerweise bei der Kombination beider Krankheiten auch die Otitis häufiger sein. Furunkel und Abscesse kommen bei Masern häufig vor. Ihre Zahl muß sich steigern, wenn die Morbillen mit einer Streptokokkeninfektion zusammenkommen.

Das rezidivierende Auftreten des Scharlachs mit Masern scheint eine Eigenart der Mischform Scharlach und Masern zu sein. Wir konnten diese Rezidive im ganzen 5 mal, also in etwa einem Zehntel der Fälle, beobachten. *Rosanow* ist der Ansicht, daß die nach Abklingen der akuten Erscheinungen des Scharlachs auftretenden Masern diesen aktivieren, so daß Rezidive auftreten. Durch unsere Beobachtungen 5 und 6 scheint sich diese Ansicht zu bestätigen. Ebenso mag in Fall 4 das Wiederaufflammen des Scharlachs unter dem Masernexanthem so zu deuten sein. Dagegen paßt die *Rosanow*sche Erklärung nicht auf die beiden anderen Beobachtungen, bei denen einmal am 15. Krankheitstag, das ist der 8. Tag nach Abblassen der Masern (Fall 1), das andere Mal am 46. Krankheitstag oder 18 Tage nach Abblassen des Masernausschlages ein Rezidiv auftrat. Diese beiden Fälle sind vielmehr zu dem bei Scharlach pathognomischen zweiten Kranksein zu zählen, das sich vereinzelt auch in vollständigen Rezidiven äußern kann.

Die geringe Zahl der Rheumatoide erklärt sich aus dem Umstande, daß unsere Fälle von Doppelexanthemen sich nur auf die ersten 8 Lebensjahre verteilen, in denen Rheumatoide sehr selten sind.

Ein Überblick über die Verteilung der Mischformen von Masern und Scharlach auf das Lebensalter der Kinder ergab die interessante Tatsache, daß nur das 1.—8. Lebensjahr davon betroffen wurde (Tab. 4).

Tabelle 4. *Verteilung der Doppelexantheme auf das Lebensalter.*

	Alter in Jahren							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Anzahl der Fälle . .	7	12	9	4	6	8	3	1

Das kommt wohl daher, daß die Masern in Düsseldorf, wegen der Dichte der Bevölkerung, die Kinder schon sehr früh befallen. Ältere Kinder haben daher meist schon Masernimmunität erworben, wenn sie mit Scharlach infiziert werden, so daß eine Kombination beider Exantheme nicht mehr eintreten kann.

Aus dem eingehenden Studium unserer Fälle und aus dem Vergleich mit den Angaben der Literatur läßt sich ein gewisses Schema herausschälen, das Einordnung und Verständnis für die Klinik der Doppelexantheme erleichtern kann. Es gibt in der Hauptsache 3 Möglichkeiten für die Art ihres Auftretens, die sich aus dem Verhältnis der Inkubationszeiten zueinander ergeben und hier ganz kurz skizziert werden sollen.

1. Die Scharlachinfektion trifft mit dem Maserninfekt zusammen. Das Scharlachexanthem tritt dann vor den Masern auf (Abb. 3).

2. Die Scharlachinfektion setzt zuerst ein, und die Masern treten später hinzu (Abb. 4).

Dabei ist es gleichgültig, in welchem Stadium der Scarlatina der Maserninfekt einsetzt. Infolge der längeren Inkubationszeit wird das Morbillenexanthem immer nach dem Scharlach auftreten, und zwar ist das Intervall um so größer, je später der 2. Infekt auftritt (Abb. 5).

Abb. 3.

Abb. 4.

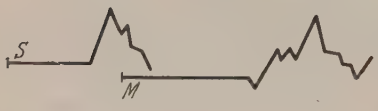


Abb. 5.

Abb. 6.

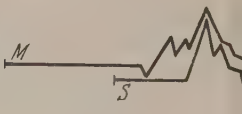


Abb. 7.

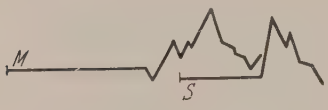


Abb. 8.

Abb. 9.

Abb. 10.

Abb. 11.

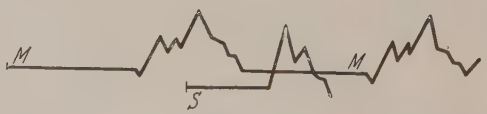


Abb. 12.

3. Zuerst erfolgt die Infektion mit Morbillen, und während deren Inkubation tritt Scharlach hinzu. Auch hier wird der letztere vor Masern auftreten, wenn er noch etwa in die erste Hälfte der Maserninkubation fällt (Abb. 6).

Die Exantheme werden dann in kurzen Intervallen aufeinanderfolgen. Setzt der Scharlachinfekt dagegen erst in der 2. Hälfte der Maserninkubation oder später ein, so werden entweder beide Exantheme gleichzeitig oder Scharlach nach Masern auftreten (Abb. 7 und 8).

4. In einzelnen Fällen wird eine Wiederholung der einen oder anderen Infektion im Verlaufe der Erkrankung beobachtet. Und zwar findet man 3 Formen dieser Rezidive.

a) Scharlach-Masern-Masern (*Jürgensen*, *Carballeira*) (Abb. 9).

b) Scharlach-Masern-Scharlach (die häufigste der 3 Formen) (*Hukiewicz*, *Rosanow*, *Hase*, eigene Beobachtungen) (Abb. 10).

c) Masern-Scharlach-Scharlach (*Hukiewicz*) (Abb. 11).

d) Eine 4. Form: Masern-Scharlach-Masern, scheint nicht zu existieren (Abb. 12).

Nach diesem Schema tritt der Scharlach meistens vor den Masern auf. *Kien* gibt sogar an, niemals etwas anderes gesehen zu haben, und in unserem Material waren Scharlach vor Masern mit $^9/_{10}$ und Masern vor Scharlach nur mit $^1/_{10}$, berechnet auf die Gesamtsumme der Doppelinfektionen, vertreten. Dagegen weist *Pospischill* gerade auf das gehäufte Auftreten von Masern vor Scharlach bei seinen Beobachtungen hin, ebenso *Hukiewicz*, der die Morbidität für Scharlach vor Masern mit 16% gegen 33,3% für Masern vor Scharlach angibt. Dieser scheinbare Widerspruch ist wohl im Zusammenhang mit den epidemiologischen Fragen bzw. durch die Folge der Epidemiewellen zu erklären.

Fassen wir noch einmal kurz zusammen:

Wir sahen bei 50 Mischinfektionen mit Masern und Scharlach 47 mal Scharlach vor Masern auftreten. Davon 2 mal eine scheinbare Verlängerung der Inkubationszeit, 2 mal eine Abkürzung des auf Scharlach folgenden Masernexanthems, 5 Scharlachrezidive nach Masern. Dagegen beobachteten wir nur 3 Fälle mit Masern vor Scharlach, die alle 3 einen besonders schweren Krankheitsverlauf hatten. Ferner waren die Nachkrankheiten Otitis media, Abscesse und Furunkel häufiger, die Rheumatoide sehr viel seltener als bei Scharlach allein. Die Doppelexantheme verteilten sich ausschließlich auf die ersten 8 Lebensjahre.

Daraus ist zu entnehmen:

I. Eine Prädisposition des einen Exanthems für das andere ist als sehr unwahrscheinlich abzulehnen. Vielmehr ist eine Doppelinfektion von Scharlach und Masern abhängig:

1. von der zufälligen Exposition des Menschen,

2. vom Alter des Individuums bzw. dessen Immunität.

II. Die Erscheinungsform ist nicht abhängig von dem Intervall zwischen den Exanthemen oder ihrer Reihenfolge, sondern richtet sich:

1. nach dem Charakter des Genius epidemicus,

2. nach der individuellen Disposition des betreffenden Menschen.

Einzelne Komplikationen sind bei den Mischformen von Masern und Scharlach zahlreicher, als wenn jede Krankheit für sich allein vorhanden wäre. Und zwar werden wahrscheinlich die Komplikationen beider Krankheiten addiert.

III. Scharlach vor Masern hat die Neigung, nach Ablauf des Masernausschlages zu rezidivieren, wobei das Morbillenexanthem in einzelnen Fällen abortiv aufzutreten scheint.

Literaturverzeichnis.

Baur, Münch. med. Wschr. **1921 I**, 736. — *Bergmann*, Inaug.-Diss. Zürich 1913. Ref. Z. Kinderheilk. **8**, 30 (1914). — *Blocker*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1912**, 2144. — *Caiger*, Lancet **1894**, 5. Mai. — *Carballeira*, J. amer. med. Assoc. **77**, Nr 5, 377 (1921). — *Doebert*, Jb. Kinderheilk. **57**, 228 (1903). — *Escherich-Schick*, Scharlach. S. 171 (1911). — *Fleischmann*, Jb. Kinderheilk. **3**, 466 (1870) — Arch. f. Dermat. **4**, 223 (1872). — *Flesch*, Berl. klin. Wschr. **1890**, Nr 46. — *Gelmo*, Jb. Kinderheilk. **1**, 152 (1858). — *Grancher*, Gaz. Hôp. **1885**, Nr 115. — *Hase*, Jb. Kinderheilk. **39**, 62 (1895). — *Hebra-Mayr*, Virchow, Pathologie und Therapie (Kap. Masern). — *Henoch*, Vorlesung über Kinderheilkunde. S. 663 (1903). — *Hottinger*, Pfaundler-Schlossmann. 4. Aufl. **2**, 158 (1931). — *Hukiewicz*, Jb. Kinderheilk. **59**, 639 (1904). — *Jochmann-Hegler*, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. 1924. — *Jürgensen-Pirquet*, Masern. S. 113 (1911). — *Kaplan*, Pediatria **11**, Nr 4, 363 (1927). — *Kien*, Jb. Kinderheilk. **63**, 139 (1906). — *Lange*, Jb. Kinderheilk. **42**, 351 (1896). — *Leichtenstern*, Dtsch. med. Wschr. **1882**, 174. — *Meyer, S.*, Pfaundler-Schlossmann. 3. Aufl. **2**, 146 (1923). — *Monti*, Jb. Kinderheilk. **3**, H. 2 (1860) — Med. Wschr. **1867** — Jb. Kinderheilk. **1**, 413 (1868). — *Peschle*, Pediatria riv. **35**, H. 6 (1927). — *Pospischill*, Jb. Kinderheilk. **59**, 723 (1904). — *Pospischill-Weiss*, Über Scharlach. S. 116 (1911). — *Renée-Blache*, Gaz. Hôp. **1870**, Nr 37/38. — *Risel*, Jb. Kinderheilk. **62**, 50 (1903). — *Rolly*, Jb. Kinderheilk. **50**, 401 (1899) — Handbuch der Inneren Medizin. **1**, 87. — *Rosanow*, Moskov. med. Ž. **8**, Nr 2, 19 (1927). — *Schick*, Pfaundler-Schlossmann. 2. Aufl. **2**, 177 (1910). — *Steiner*, Jb. Kinderheilk. **1**, 432 (1868). — *Stiller*, Wien. klin. Wschr. **1877**, Nr 39. — *Thomas*, Jb. Kinderheilk. **4**, H. 1 (1870). — *Volovik*, Pediatrija **11** (3), 247 (1927). — *Wieland*, Mschr. Kinderheilk. **42**, 482 (1928). — *Zechmeister*, Wien. med. Wschr. **1877**, Nr 43.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein*.)

Zur Diagnose des Keuchhustens unter besonderer Berücksichtigung von Blutbild und Senkungsreaktion.

Von

A. Fasbender.

Mit 3 Textabbildungen.

Die Diagnose des Keuchhustens im Stadium catarrhale, wie auch häufig noch im Stadium convulsivum stößt auf erhebliche Schwierigkeiten. Einmal läßt uns die klinische Beobachtung bei leichten Fällen ganz im Stich, ferner kommen bei Tuberkulose, spastischer Bronchitis, Grippe mit Drüsenschwellungen und bei Spasmophilie Hustenanfälle vor, die von der echten Pertussis nicht zu unterscheiden sind. Wie wichtig aber gerade die Diagnose im Beginn der Erkrankung ist, geht daraus hervor, daß die Infektiosität erfahrungsgemäß im Stadium catarrhale am größten ist und nach Ausbruch der charakteristischen Anfälle nachläßt (*Lasch, Fischer* und *Miemitz*). Es ist daher nicht zu verwundern, daß man von allen möglichen Seiten versucht hat, die klinische Untersuchung durch spezielle diagnostische Methoden zu ergänzen. So fand im Anschluß an den Vorschlag von *Chiewitz* und *Mayer* die Methode der Hustenplatten Verbreitung.

Aber auch hiermit gelingt es nicht regelmäßig, bei klinisch einwandfrei diagnostizierten Pertussisfällen, die Bordet-Gengou-Bacillen auf den angehusteten Platten nachzuweisen (*Best, Thiemann* und Untersuchungen an unserer *Klinik*). Allzuoft überwucherten — besonders in bakteriologisch ungeübten Händen — Influenzabacillen und andere Mikroorganismen die Erreger des Keuchhustens. Dadurch büßt diese so elegante Methode der Keuchhustendiagnose an Bedeutung wesentlich ein.

Nun zeigt das Blutbild unter dem Einfluß des Keuchhustens so charakteristische Veränderungen, daß man versucht hat, durch genauere Analyse der Leukocytenformel die Diagnose bei keuchhustenverdächtigen Fällen zu stellen. Seit den Untersuchungen von *Fröhlich* wissen wir, daß der Keuchhusten eine Krankheit mit lymphatischer Reaktion ist. Es besteht in 70—90% der Fälle eine Hyperleukocytose und Lymphocytose (*Crombie*). Dabei erreichen die weißen Zellen Zahlen von 15—40, ja bis zu 70000 im Kubikmillimeter.

Diese Beobachtungen sind seitdem von zahlreichen Verfassern bestätigt worden (*Czerny*, *Schneider*, *Hess*, *Hillenberg*), nur über das zeitliche Auftreten der charakteristischen Veränderungen wie auch über die Verwertbarkeit für die Frühdiagnose gehen die Ansichten auseinander. Während *Fröhlich* erst in der 3. und 4. Woche Hyperleukocytose und Lymphocytose fand, konnten *Schneider* und *Hillenberg* die Erscheinungen in vielen Fällen bereits im Stadium catarrhale nachweisen. Auch *Ziegler* fand sie in 80% der Fälle bereits im Frühstadium: die Hyperleukocytose erreicht nach seinen Untersuchungen ihren Gipfel im Beginn des Stadium convulsivum, um in 5—6 Wochen zu normalen Werten abzusinken. Durch wiederholte Zählung ist man in der Lage, den Übergang ins Neurosestadium festzustellen, was für Prognose und Therapie ausschlaggebend ist. Die angegebenen Veränderungen des Blutbildes erlauben auch die Abgrenzung der Pertussis gegenüber Grippehusten und Bronchialdrüsentuberkulose.

Das Auftreten von Lungenkomplikationen im Verlauf des Keuchhustens führt (nach *Ziegler*) zur absoluten und relativen Zunahme der Neutrophilen. Immerhin bleibt in 20% der typischen Keuchhustenfälle die Lymphocytose und Hyperleukocytose aus.

Zu verwerten ist also nur der positive Blutbefund, während ein normaler Befund nicht gegen Keuchhusten spricht. Unsere früheren Erfahrungen stimmen im großen und ganzen mit denen *Zieglers* überein. Wir nehmen bei einem verdächtig hustenden Kind einen Keuchhusten für sehr wahrscheinlich an, wenn die absolute Leukocytenzahl 12000, die der Lymphocyten 10000 überschreitet.

Indessen läßt uns, wie erwähnt, auch dieses diagnostische Hilfsmittel in einzelnen Fällen immer wieder im Stich. Infolgedessen war das von *Rohr* und *Krieger* auf Grund ihrer Untersuchungen angegebene, neue typische Keuchhustensymptom sehr willkommen. Diese Verfasser prüften nämlich das Verhalten der Senkungsreaktion bei verschiedenen Infektionskrankheiten.

In Übereinstimmung mit den bisher in der Literatur niedergelegten Erfahrungen fanden sie bei Masern, Diphtherie und fieberhaften Katarrhen der oberen Luftwege eine mehr oder minder erhebliche Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit. In 86% ihrer Fälle von Keuchhusten war die SR. verlangsamt, im Frühstadium sowohl wie im Stadium convulsivum. Fieberhafte interkurrente Erkrankungen, wie Masern und Otitis media führten bei 12 Keuchhustenkindern zwar zu einer Beschleunigung der SR., jedoch war diese gering und ging schneller zur Norm zurück, als man der Schwere der Komplikation entsprechend erwartet hätte. Nur in einem Falle, bei einem jungen, 8 Wochen alten Kinde konnte die Verlangsamung der SR. nicht festgestellt werden. Da die Verlangsamung schon im allerersten Stadium auftritt, wird auf den besonderen diagnostischen Wert hingewiesen.

Auf Anregung von Dozent Dr. *Hottinger* stellten wir uns die Aufgabe, diese Beobachtungen an einem größeren Material zu überprüfen. Soll die Verlangsamung der SR. für die Frühdiagnose verwertbar sein, so muß sie im Stadium convulsivum und catarrhale vorhanden sein. Bei fieberhaften Komplikationen erwarteten wir eine mäßige Beschleunigung. Es interessierte uns dabei, ob vielleicht die SR. in Fällen, wo

das Blutbild im Stiche läßt, uns einen Hinweis auf die Erkrankung zu geben vermag, oder ob die verlangsamte SR. geradezu an die lymphatische Reaktion gebunden ist. Ferner wollten wir folgendes möglichst genau feststellen: Eignet sich die SR. zur Frühdiagnose, insbesondere ist vielleicht Hand in Hand mit der Differenzierung des Blutbildes im allerersten Stadium catarrhale eine Abgrenzung gegenüber anderen mit Husten einhergehenden Erkrankungen möglich? Schließlich wollten wir in Analogie zu *Ziegler* uns Rechenschaft darüber geben, ob sich das Stadium convulsivum vielleicht irgendwie durch Blutbild und Senkung vom Stadium decrementi unterscheiden läßt; denn gerade hier ist oft auch der Erfahrene unsicher in der Beurteilung des Einzelfalles. Für die Therapie ist aber die Unterscheidung außerordentlich wichtig.

Die Senkungsreaktion nach *Westergren* wurde an 127 nüchternen Säuglingen und Kleinkindern, die mit Keuchhusten und Keuchhustenverdacht in die Infektionsklinik aufgenommen wurden, ausgeführt. Daneben wurde jeweils das Blutbild untersucht: Bestimmung der weißen Zellen nach *Sahli* und Differenzierung im nach *May-Grünwald-Giemsa* gefärbten Ausstrich, nach *Schilling*. Wir errechneten nach der bekannten Formel $\frac{a + \frac{b}{2}}{2}$ den Durchschnittswert der Senkungsgeschwindigkeit pro Stunde, um in allen Fällen vergleichbare Werte zu erhalten. Dieses Verfahren ist ja nicht ganz einwandfrei, da es nur einen Mittelwert aus den beiden ersten Stundenwerten ergibt und sich möglicherweise ein stark beschleunigter Senkungswert in der 1. Stunde durch Hinzurechnen des 2. Stundenwertes verringert. Indessen ist dieser Fehler bei normaler Senkungsgeschwindigkeit verschwindend klein und, wie schon angedeutet, erlaubt uns die Errechnung des Mittelwertes einen besseren Vergleich als das Aufstellen von Kurven. Als Normalwerte nehmen wir nach *Westergrens* Angaben beim Säugling 11—12 mm und bei älteren Kindern 4—7 mm an. Wir sehen Werte unterhalb 8 mm beim Säugling für verlangsamt an.

Unsere Ergebnisse sind in Tabellen dargestellt und wir beginnen mit unserem Befund bei 90 Fällen von typischem Keuchhusten im Stadium convulsivum. Es handelte sich um Patienten, die keinerlei Komplikationen aufwiesen. Ein Drittel der untersuchten Kinder war jünger als $1^1/_2$ Jahre, das ältsete $9^1/_2$ Jahre, das jüngste 5 Wochen. Das Gesamtergebnis gliedert sich wie folgt:

61	SR.	(67,9%)	bis 8 mm	Senkungsgeschwindigkeit	je	Stunde
23	„	(25,5%)	8—12 „	„	„	„
6	„	(6,6%)	mehr als 12 „	„	„	„

Wir finden also in rund 93% der Fälle eine verlangsamte bzw. normale Senkungsgeschwindigkeit. Es handelt sich dabei, wie der Abb. 1 zu entnehmen ist, um Keuchhustenfälle in der 1.—11. Woche des Stadium convulsivum. Für unsere eingangs gestellten Fragen besonders wichtig ist der Umstand, daß der normale bzw. nur leicht verlangsamte Ablauf der SR. während der ganzen Dauer der Erkrankung beobachtet werden konnte. 6 Kinder (7%) weisen eine leicht beschleu-

nigte SR. auf. 3 von diesen 6 Ausnahmen traten in der ersten Krankheitswoche auf, und man erkennt ohne weiteres, daß, je länger die Krankheit dauert, um so seltener Abweichungen der SR. im Sinne der Beschleunigung vorkommen. Eine Einteilung in verschiedene Stadien ist nicht möglich wegen der Einheitlichkeit der SR.-Werte während des ganzen Ablaufs des unkomplizierten Keuchhustens. Es bilden diese Resultate *eine Bestätigung der Befunde von Rohr und Krieger insofern wenigstens, als beschleunigte SR. bei typischem Keuchhusten zu den Seltenheiten zu gehören scheinen.*

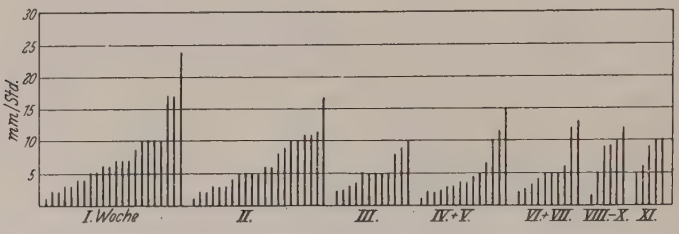


Abb. 1. Graphische Darstellung der *Senkungsreaktion bei Pertussis.* Fall 1—90 dargestellt und geordnet 1—11 Wochen nach Beginn des *Stadium convulsivum.*

Vergleichen wir hiermit die Resultate der Blutbilder, die gleichzeitig mit der SR. bei denselben Kindern gemacht wurden. Es handelt sich um 101 Untersuchungen im Stadium convulsivum (verschiedene Blutbilder wurden wiederholt).

Wir finden folgende Ergebnisse:

Unter 54 Fällen der 1. bis 3. Woche im Stadium convulsivum:
in 47 Fällen (87%) Gesamtleukocyten 12000 und darüber,
„ 41 „ (76%) Lymphocyten 10000 und darüber.
Unter 36 Fällen der 4. bis 11. Woche im Stadium convulsivum:
in 17 Fällen (47,2%) Gesamtleukocyten 12000 und darüber,
„ 6 „ (16,6%) Lymphocyten 10000 und darüber.

Diese Zahlen geben uns einen genauen Anhaltspunkt über die diagnostischen Möglichkeiten der Untersuchung des Blutbildes. Von der 1.—3. Woche des Stadium convulsivum nimmt die Häufigkeit der Lymphocytose dauernd zu, während sie von der 4. Woche an immer seltener wird und schließlich normalen Verhältnissen Platz macht.

Leider sind die Ausnahmefälle während der ganzen Zeit ziemlich häufig (in der ersten Woche ein Drittel bis die Hälfte, in der 2. Woche ein Viertel bis ein Drittel, in der 3. Woche ein Zehntel bis ein Drittel aller Fälle).

Für die Frühdiagnose ist auf jeden Fall die Untersuchung des Blutbildes notwendig, wenn auch, wie aus unserer Zusammenstellung hervorgeht, noch in den ersten 3 Wochen des Stadium convulsivum 24% der Fälle keine Lymphocytose aufweisen. Also ist — analog zur diagnostischen

Verwertung der SR. — nur der positive Befund einer Lymphocytose von Wichtigkeit. Unsere Ziffern (Lymphocytose in 76% von frischen Pertussisfällen) stimmen ziemlich genau mit denen von *Ziegler* überein.

Die von *Leitner* angegebenen Durchschnittszahlen von 20000 bis 35000 Leukocyten waren bei uns nicht die Regel. Die Zahlen der Gesamtleukocyten bewegen sich meist zwischen 12000 und 25000. Vielleicht sind für diese Unterschiede klimatische Faktoren ausschlaggebend. Der höchste Wert von 71000 Leukocyten und 66400 Lymphocyten wurde in einem Fall in der 5. Krankheitswoche erreicht. *Wir fanden also in den ersten 3 Wochen des Stadium convulsivum eine verlangsamte bzw. normale Senkungsreaktion in 93% der Fälle, in 76% eine absolute Lymphocytose.* Die Beobachtung der verlangsamten SR. bei Pertussis scheint also in diagnostischer Hinsicht etwas zuverlässiger zu sein als die der Lymphocytose. Jedoch sind wir zur Feststellung des Übergangs ins Neurosestadium nach wie vor auf das Blutbild angewiesen.

Wir kommen zum Verhalten von SR. und Blutbild bei Komplikationen. Es sind 36 Fälle im Alter von 6 Wochen bis $5^1/_2$ Jahren in der 1.—14. Krankheitswoche untersucht worden. Die Komplikationen betreffen 9 Kinder mit Pneumonien, 5 mit akuten Infekten (Grippe), 8 mit positiver Tuberkulinreaktion, 7 mit chronischen Erkrankungen (Otitis, chronische Pharyngitis, exsudative Kinder, Lues congenita), 2 mit Nephritis, 5 mit Dyspepsien.

Die Bronchopneumonien waren zum Teil sehr schwerer Natur, 3 endeten letal, die anderen wiesen einen mehr oder minder schweren Verlauf auf, der sich zum Teil über mehrere Wochen hinzog.

Unter „akuten Infekten oder Grippe" verstehen wir hier alle leichten Infekte des Nasenrachenraumes. Es handelte sich meist um leichtere Manifestationen der sog. „Säuglingsgrippe". Dabei trat 1—2 Tage Fieber auf, Schnupfen, etwas vermehrter Husten, Angina catarrhalis.

Unter der Rubrik „Tuberkulose" sind 8 Kinder aufgeführt, die ausnahmslos in das Gebiet der sog. okkulten Tuberkulose zu rechnen sind. Bei 7 dieser Kinder fand sich außer einer positiven Tuberkulinreaktion klinisch und röntgenologisch kein Zeichen eines aktiven Prozesses. Im 8. Falle handelte es sich bei einem $6^1/_2$ Jahre alten Jungen um eine zur Zeit unserer Untersuchung abgeheilte Bronchialdrüsentuberkulose.

Die „Dyspepsien" waren sekundärer, parenteraler Natur. Das Allgemeinbefinden dieser Kinder war in keinem Falle wesentlich durch die wenige Tage anhaltenden Krankheitserscheinungen gestört. Alle 6 Kinder genasen nach kurzer Zeit ohne erheblichen Gewichtsverlust unter entsprechender Ernährung.

Die Senkungsreaktion ist, wie aus Abb. 2 ersichtlich, ausnahmslos beschleunigt.

In 13 Fällen	leicht	12—20 mm
„ 19 „	mittelstark	20—40 „
„ 4 „	stark	über 40 „

Der höchste Wert von 75 mm wurde bei einem 4 Monate alten Kinde (Günter K.) mit doppelseitiger Bronchopneumonie beobachtet. Der

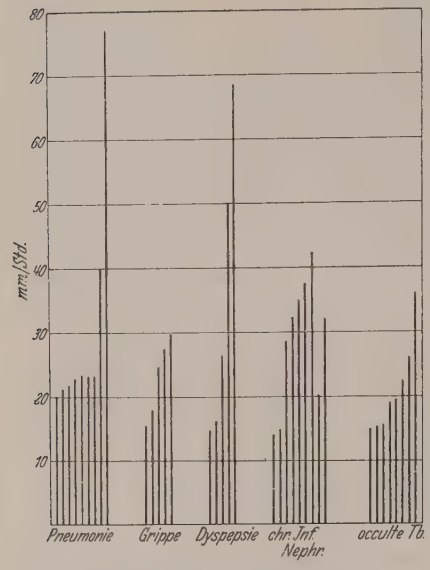


Abb. 2. Graphische Darstellung der Werte der *Senkungsreaktion* bei 36 Keuchhustenkindern mit *interkurrenten Erkrankungen.*

Patient kam 12 Tage nach unserer Untersuchung unter den Erscheinungen schwerster Bronchiolitis ad exitum. Im übrigen sind die Werte bei Bronchopneumonie durchschnittlich ziemlich niedrig.

Die als „Grippe" zusammengefaßten, akuten Infekte erzeugten ebenfalls keine besonders starke Beschleunigung der SR. Höhere Werte wurden dagegen bei den Dyspepsien beobachtet.

Im Verhalten des weißen Blutbildes bei denselben, durch andere Infektionen komplizierten Fällen bemerkten wir im Gegensatz zu *Ziegler*, daß trotz einer reaktiven Hyperleukocytose in vielen Fällen die lymphatische Reaktion nicht unterdrückt wurde.

Von besonderem Interesse für die diagnostische Verwertbarkeit der SR. ist ihr Verhalten bei einigen Kindern im Stadium catarrhale bzw. bei Pertussis verdächtigen Kranken, deren Husten jedoch später als harmlose Bronchitis entlarvt wurde. Aus Abb. 3 ersieht man, daß bei 2 Säuglingen zu Beginn des Stadium catarrhale die SR. deutlich verlangsamt war. Die lymphatische Reaktion war jedoch nur im 2. Falle deutlich nachzuweisen. Bei 17 Fällen mit unspezifischem Husten war hingegen die SR. 4 mal verlangsamt, die lymphatische Reaktion jedoch in keinem einzigen Falle vorhanden.

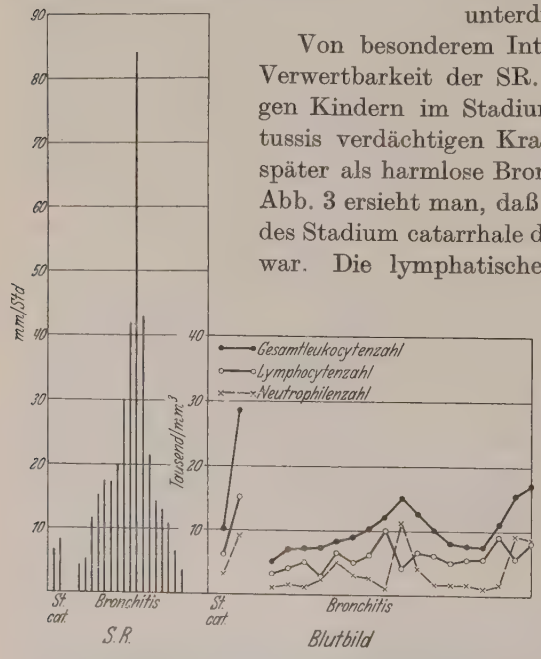


Abb. 3. Graphische Darstellung der Werte der *Senkungsreaktion* und *Leukocyten*, untersucht bei 2 Keuchhustenkindern im *Stadium catarrhale* und bei 17 Kindern mit *Bronchitis.*

Ist dieses Kontrollmaterial auch etwas klein, so erlaubt es dennoch gewisse Rückschlüsse auf die diagnostische Bedeutung der beiden Methoden.

In seltenen Fällen ist bei banaler Hustenkrankheit die Senkungsreaktion ebenso verlangsamt wie beim Keuchhusten. Dabei ist aber keine lymphatische Reaktion nachzuweisen.

Zur Beantwortung der Frage, wie sich Lymphocytose und Senkungsreaktion zueinander verhalten, ob die Verlangsamung nur bei typischer Lymphocytose vorkommt oder ob sie auch unabhängig davon auftritt, betrachten wir noch einmal die erste Tabelle. Wie schon erwähnt, sehen wir, daß die SR. während der ganzen Dauer der Erkrankung verlangsamt ist, während das typische Blutbild nur in den ersten Wochen des Stadium convulsivum nachzuweisen ist.

Ferner ist z. B. bei einem Fall in der zweiten Woche des Stadium convulsivum (Fall 45, Kläre H., $3^3/_4$ Jahre) die SR. 17,5 mm, also leicht beschleunigt, während die Lymphocytenzahl 22700 von 26400 Gesamtleukocyten beträgt. Bei den höchsten Leukocytenzahlen von 70600 weißen Zellen, davon 66400 Lymphocyten, war die Senkung verlangsamt (7 mm). *Demnach scheint ein Zusammenhang zwischen Verlangsamung der SR. und Lymphocytose nicht zu bestehen.*

Rohr und *Krieger* behaupten, daß bei Komplikationen des Keuchhustens zwar die SR. sich im Sinne einer Beschleunigung verändere, jedoch auffallend schnell wieder auf normale oder unternormale Werte zurückgehe. Diesen Verlauf der SR. verfolgten wir bei 10 Fällen an Hand von mehrfach wiederholten Untersuchungen. Es handelte sich dabei um Kinder im Alter von 5 Wochen bis $5^1/_2$ Jahren, die in der 1. bis 4. Krankheitswoche zur Untersuchung kamen.

Bei den Fällen 16, 21, 48, 50, 76 und 86 klang die auf dem Höhepunkt oder kurz nach Abklingen eines akuten Infektes beschleunigte SR. meist erst im Laufe von 3—4 Wochen auf normale Werte ab. Hierbei ist zu bemerken, daß die Komplikationen teilweise schon in der 1. und 2. Woche aufgetreten sind. In einem Falle von okkulter Tuberkulose (Fall 49) blieb die SR. während der ganzen Krankheitsdauer erhöht. In einem anderen Falle von okkulter Tuberkulose (Fall 26) sahen wir, daß bei schon bestehender Beschleunigung das Auftreten einer Pneumonie mit 3 Wochen anhaltendem Fieber nur eine geringe Zunahme der SR. bewirkte. Im Fall 85, der vor Aufnahme in die Klinik eine Bronchopneumonie durchgemacht haben soll, war 4 Wochen später die Senkung noch nicht zurückgegangen.

Im Gegensatz zu Rohr und Krieger konnten wir also bei unseren Patienten einen besonders schnellen Rückgang der nach fieberhaften Erkrankungen auftretenden Beschleunigung der SR. nicht feststellen.

Wir fragten uns, ob der Ausfall unserer Untersuchungen in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kinder zu setzen ist. Um vergleichbare Resultate zu erhalten, stellen wir die Werte für Senkung und Blutbild aus verschiedenen Altersklassen nebeneinander. Wir berücksichtigen hier nur die Resultate der ersten 5 Krankheitswochen, weil hier *beide Methoden* die charakteristischsten Veränderungen ergeben.

Es sind insgesamt 56 Fälle, davon 16 (25%) im 1. Lebensjahr, 34 (61%) im 2. bis 4. Lebensjahr, 6 Fälle (12%) im 5. bis 10. Lebensjahr. Bei den *Säuglingen* betrug nur in 2 Fällen die SR. mehr als 12 mm, meist bewegte sie sich unter 8 mm, so daß wir hier von einer wirklichen Verlangsamung sprechen können. Die Blutbilder lassen uns dagegen in 5 Fällen im Stich. *In den Fällen, wo die Senkung beschleunigt ist, finden wir typische Blutbilder. In der Altersstufe von 1—4 Jahren* beobachteten wir in 10 Fällen (rund 20%) keine lymphatische Reaktion; jedoch sind die durchschnittlichen Gesamtleukocytenwerte beträchtlich höher als bei den Säuglingen in den entsprechenden Krankheitswochen. Die SR. ist nur in 3 Fällen höher als 12 mm (10%). Die *5 älteren Kinder*, die in dieser Krankheitsperiode zur Untersuchung kamen, und deshalb zum Vergleich herangezogen werden dürfen, weisen zum Teil atypische Blutbilder auf. Die SR. erscheint durchschnittlich höher als in den vorhergehenden Altersstufen. Leider ist hier unser Material zu klein, um bindende Schlüsse zu erlauben, doch ist allem Anschein nach *der Befund der Blutbilduntersuchung im 2. bis 5. Lebensjahre am zuverlässigsten, die Verlangsamung der SR. kommt am regelmäßigsten beim Säugling vor.*

Bei den älteren Kindern kann von einer eigentlichen Verlangsamung nicht gesprochen werden, sondern, besonders im Hinblick auf die übrigen Infektionskrankheiten, wobei eine erheblichere Beschleunigung eintritt, höchstens von einer relativen. Werte von 4—7 mm sind nach *Westergrens* Angaben von $1^1/_2$ Jahren an normal. Aber nach unserer Meinung sind auch solche normale Werte bei verdächtigem Husten älterer Kinder von diagnostischer Bedeutung.

Gegen die praktische Bedeutung der SR. kann eingewendet werden, daß die Zahl der Komplikationen bei Keuchhusten im ganzen doch ziemlich hoch ist. Wir beobachteten sie in 50—60% unserer Fälle. Dabei ist hervorzuheben, daß gerade bei Keuchhusten die meisten Komplikationen relativ spät auftreten, zu einer Zeit, wo die Diagnose auf Grund der klinischen Beobachtung meist schon sichergestellt ist. Unsere Überlegungen über die Brauchbarkeit der besprochenen Methoden gelten aber hauptsächlich für das Frühstadium, den scheinbar unspezifischen, katarrhalischen Beginn des Keuchhustens.

Leider beeinträchtigt die Tuberkulose, sowohl die aktive wie die inaktive oder okkulte Form des Säuglings- und Kleinkindesalters, den Wert der diagnostischen Beurteilung der SR. in einzelnen Fällen. Hier steht uns aber die Tuberkulinreaktion zur Verfügung, und wir müssen die Tuberkulin positiv reagierenden Kinder von unseren diagnostischen Erwägungen ausschließen.

Für die praktische Bewertung der relativen und absoluten Lymphocytenwerte ist die Aufstellung der bei normalen Säuglingen und Kleinkindern noch vorkommenden höchsten Grenzwerte wichtig. Bekanntlich bestehen beim Säugling beträchtliche Unterschiede sowohl in der Leukocytenzahl und -zusammensetzung bei verschiedenen Patienten (*Schilling*), als auch Schwankungen bei ein und demselben Patienten im Laufe des Tages (*Ziegler*). Die Tagesschwankungen kommen für unsere Unter-

suchungen nicht in Betracht, da sie jeweils zur selben Zeit morgens bei nüchternen Kindern ausgeführt wurden.

Als Maximalleukocytenwert nehmen wir mit *Ziegler* entsprechend den von *Benjamin* im Handbuch von *Pfaundler* und *Schlossmann* gemachten Angaben 12000 pro Kubikmillimeter an. Die relativen Lymphocytenzahlen betragen danach 50—60%. Wir nehmen entsprechend unseren sonstigen Erfahrungen einen absoluten Lymphocytenwert von 10000 Zellen als maximalen Normalwert an. *Lasch*, *Fischer* und *Miemitz* fanden allerdings bei gesunden, künstlich ernährten Säuglingen als höchsten Wert 20800 Leukocyten und 16000 Lymphocyten. Dieser Befund dürfte aber wohl eine Ausnahme darstellen.

Wir empfehlen also auf Grund unserer Erfahrung bei Verdacht auf Keuchhusten, die S.R. anzustellen und das Blutbild zu differenzieren. Ist neben einer relativen Lymphocytose eine absolute Lymphocytenzahl von über 10000 pro Kubikmillimeter vorhanden und ist die S.R. verlangsamt oder normal, so spricht das für Pertussis.

Vielleicht läßt sich mit der auch von *Knöpfelmacher* erwähnten Methode von *Fanton* die Diagnostik durch das Differentialblutbild noch weiter ausbauen. Doch verfügen wir hier noch nicht über eigene Erfahrungen.

Zusammenfassung.

1. Wir fanden bei Keuchhusten in 93% der Fälle im Stadium convulsivum eine verlangsamte bzw. normale Senkungsreaktion. Die bekannte, im Blutbild leicht nachweisbare lymphatische Reaktion fehlte in 24% der Fälle.

2. Im Frühstadium war die Senkungsreaktion ebenfalls deutlich verlangsamt, jedoch das Blutbild nur in einem Falle typisch.

3. Bei banaler Bronchitis ist in einem Drittel der Fälle die SR. ebenfalls verlangsamt, jedoch ermöglicht das Fehlen der lymphatischen Reaktion im Blutbild bei allen untersuchten Fällen die richtige Diagnose.

4. Bei Komplikationen fanden wir eine Beschleunigung der SR., die zwar nicht sehr hoch war, jedoch erst im Laufe von mehreren Wochen wieder zurückging.

5. Die kombinierte Untersuchung von SR. und Differentialblutbild erleichtert, allerdings mit gewissen Ausnahmen, die Diagnose bei Keuchhustenverdacht in vielen Fällen.

Literaturverzeichnis.

Benjamin, In Pfaundler u. Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde **1**, 736. — *Best*, Arch. Kinderheilk. **75**, H. 2, 96. — *Chievitz* u. *Mayer*, Arch. Kinder-

heilk. **66**, 330 (1918). — *Crombie*, Brit. med. J. **1916**, 688. — *Czerny*, Jb. Kinderheilk. **81**, 479 (1915). — *Frohlich*, Jb. Kinderheilk. **44**, 54 (1897). — *Hess*, Z. Kinderheilk. **27**, 123 (1921). — *Hillenberg*, Z. Kinderheilk. **37**, 222 (1923/24). — *Knöpfelmacher*, In Pfaundler u. Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde **2**, 412. — *Lasch*, *Fischer* u. *Miemitz*, Jb. Kinderheilk. **1926**, 344. — *Leitner*, Jb. Kinderheilk. **1928**, 164. — *Rohr* u. *Krieger*, Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 23. — *Schilling*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena 1924. S. 138. — *Schneider*, Münch. med. Wschr. **1914**, Nr 6, 305. — *Thiemann*, Mschr. Kinderheilk. **22**, 474 (1922). — *Westergren*, Erg. inn. Med. **26**, 527, 577. — *Ziegler*, Schweiz. med. Wschr. **1926**, Nr 4, 84.

Düsseldorf, Moorenstr. 5.

(Aus der Akademischen Kinderklinik und dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Medizinischen Akademie, Düsseldorf.)

Über die Auswirkung des intracerebralen Drucks auf das Gehirn von Kindern mit Hydrocephalus internus chronicus bzw. intracerebralem Hirntumor.

Von

A. Eckstein und **H. Schleussing.**

Mit 14 Textabbildungen.

Die Auswirkung eines starken und chronischen Drucks auf das Gehirn, wie es beim Hydrocephalus internus chronicus und unter Umständen bei langsam wachsenden Hirntumoren der Fall ist, wurde bisher nur wenig erforscht. Beim Hydrocephalus internus chronicus sind diejenigen Fälle abzugrenzen, bei denen sich dieser Zustand unmittelbar an eine chronische Entzündung der Meningen (Meningitis serosa) oder als Folge einer Encephalitis (Hydrocephalus e vacuo) entwickeln, von denjenigen Formen, die man als idiopathischen Hydrocephalus internus bezeichnet und deren Ursache in einer Inkongruenz der Liquorsekretion und -resorption besteht. Zu ihnen gehören auch diejenigen Fälle, bei denen infolge einer Mißbildung einzelner Hirnteile der Liquoraustausch gestört ist.

Will man sich ein Urteil über die Späterentwicklung dieser Kinder, vor allem über ihre geistige Leistungsfähigkeit machen, so findet man in der Literatur nur wenig Angaben. So sind nach *Ibrahim* (Handbuch der Kinderheilkunde von *v. Pfaundler-Schlossmann*, 4. Aufl. **1931**, 4. Dort auch die übrige Literatur) die geistigen Fähigkeiten bei leichteren Graden, die zum Stillstand kommen, nicht immer beeinträchtigt, können sogar auffallend gut sein. Meist entwickelt sich aber Schwachsinn oder Idiotie. „Die *Helmholtz* und *Menzel* sind aber auch unter den Wasserköpfen Ausnahmemenschen gewesen, und leider erweist sich im allgemeinen die Prognose als recht trübe und ist im Einzelfalle von vornherein nicht zu stellen.“ Nach *Simon* sind die intellektuellen Leistungen günstig ausgeheilter Hydrocephaliker oft sehr gut, sie sollen aber wenig Initiative haben und psycholabil sein. Demgegenüber sah *Wyss*, daß von 41 Hydrocephalen nur 5 schulfähig wurden. Diese wenigen Literaturangaben zeigen, daß die Anschauungen über das

spätere Schicksal der Hydrocephalen stark auseinandergehen. Es liegt dies zum Teil daran, daß die zum Hydrocephalus führenden Ursachen in vivo nur schwierig zu differenzieren sind und so eine wirkliche Übersicht außerordentlich erschweren. Aus diesem Grunde glauben wir, daß katamnestische Untersuchungen im größeren Umfange ebenfalls nicht geeignet sind, die Frage einer Lösung näherzubringen.

Abb. 1. Liselotte M., 9 Monate.

Wir beschränken uns daher auf Einzelbeobachtungen, die uns immer wieder gezeigt haben, daß auch bei einem recht erheblichen chronischen Druck die Ausfallserscheinungen von seiten des Zentralnervensystems und vor allem die geistige Leistungsfähigkeit eine sehr gute sein kann. Als Beispiel dafür sei ein Fall von chronischem Hydrocephalus internus beschrieben, der von uns beobachtet wurde.

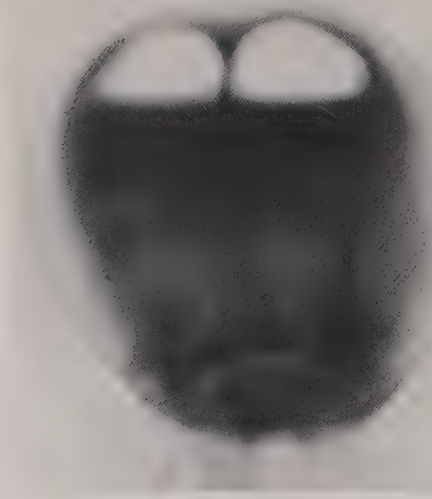


Abb. 2. Liselotte M., 11 Monate. Encephalogramm.

Liselotte M. (Oktober 1926). Im 5. Lebensmonat begann der Kopf auffallend groß zu werden. Es wurde damals die Diagnose eines Hydrocephalus internus gestellt und im 8. Lebensmonat eine Operation (Balkenstich) vorgenommen. Der Erfolg war aber — wie wir leider auch sonst häufig beobachten mußten — durchaus unbefriedigend. Der Kopfumfang wurde immer größer, er betrug im 11. Lebensmonat 56 cm. WaR. im Blut und Liquor negativ. Bei der Aufnahme in die Klinik wurde rechts von der Mittellinie, in nächster Nähe der 9 cm langen und 11 cm breiten, offenen Fontanelle eine pflaumengroße, pulsierende, von der Haut bedeckte Vorwölbung (Hirnprolaps) festgestellt. Die Reflexe waren sehr lebhaft, die Bauchdeckenreflexe waren nicht auslösbar, es bestanden keine Spasmen. Die Fontanellenpunktion ergab einen normalen Liquorbefund (Pandy —, Zucker +, 6/3 Zellen). Es wurden 160 ccm Liquor abgelassen und 100 ccm Luft intraventrikulär eingeblasen.

Die Encephalographie ergab beiderseits eine erhebliche Vergrößerung der Ventrikel. Aus dem Befund bei der partiellen Füllung nehmen wir nach unseren früheren Erfahrungen an, daß es sich um einen Hydrocephalus von mindestens 500—700 ccm Liquor handelt (Abb. 1 u. 2).

In den folgenden Tagen werden die Ventrikelpunktionen mehrfach wiederholt und dabei jeweils 200 ccm abgelassen. Trotz dieser Punktionen nahm der Kopfumfang innerhalb 19 Tagen um 2,5 cm zu.

Im Mai 1927 wurde der Patient wieder aufgenommen. Während der letzten 7 Monate hat sich das Kind gut entwickelt, es sitzt im Wagen, hält den Kopf, spricht einige Worte und unterscheidet sich in nichts von seinen Altersgenossen. Der Kopfumfang ist inzwischen auf 62 cm angestiegen. Die Fontanelle ist kleiner (6:7 cm). Der früher festgestellte Prolaps in der Nähe des Balkenstiches fehlt. Es bestehen keinerlei spastische Symptome. Alle Reflexe sind normal. Die Lumbalpunktion ergibt immer noch einen erhöhten Druck. Der Liquor ist normal.

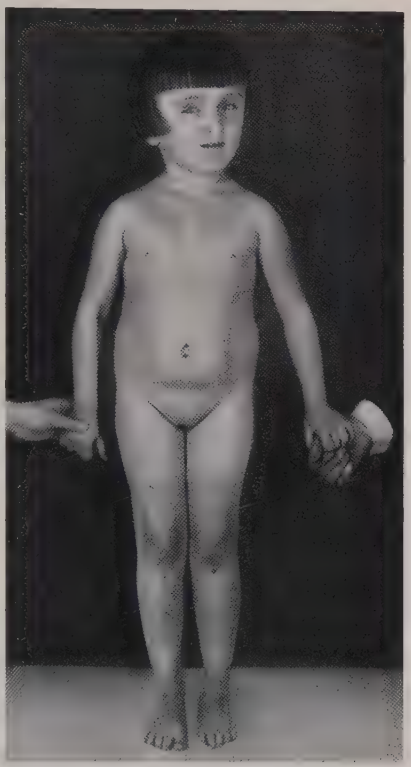


Abb. 3. Liselotte M., 6 Jahre.

Im 3. Lebensjahr ist die Fontanelle geschlossen, der Schädelumfang beträgt 66 cm. Im Januar 1932, also im 7. Lebensjahre wurde das Kind erneut untersucht. Es hat sich nach jeder Richtung hin befriedigend entwickelt, ist sehr lebhaft, geht in die Schule und soll ohne Schwierigkeiten lernen. Bei längerer Beobachtung gewinnt man den Eindruck, daß das Kind eher weiter entwickelt ist als seine Altersgenossen. Der Kopfumfang ist noch 66 cm (also wie im 3. Lebensjahr), doch fällt die Hydrocephalie jetzt weniger auf. Es bestehen keinerlei Spasmen, die Reflexe sind normal, auch sonst ist kein pathologischer Befund am Körper zu erheben (vgl. Abb. 3).

Zusammenfassend läßt sich über den Fall berichten, daß bei einer stürmisch einsetzenden Hydrocephalie, die im 7. Monat mit Balkenstich erfolglos behandelt wurde, eine dem Alter entsprechend normale körperliche und geistige Entwicklung beobachtet wurde. Der Hydrocephalus kam im 3. Lebensjahr zum Stillstand, nachdem er recht beträchtliche Grade erreicht hatte (66 cm Kopfumfang). Mit Hilfe der Encephalographie war es möglich, sich schon frühzeitig eine Vorstellung von der Ausdehnung des Hydrocephalus internus zu machen.

Ein weiterer Fall von chronischem Hirndruck infolge eines Hirntumors, der im 11. Lebensjahre in meine Beobachtung kam, zeigt ebenfalls

eine ausgezeichnete geistige Entwicklung. Bemerkenswerterweise war bei diesem Fall von verschiedenen Seiten die Diagnose eines Hydrocephalus internus bzw. einer Meningitis serosa gestellt. Bei diesem Kinde war der Hirndruck so groß, daß es 2 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome (im 7. Lebensjahre) zu einer *Autotrepanation* kam. Nach einem besonders schweren Anfall von Kopfschmerzen und Erbrechen trat eine Besserung auf. Dabei fand man an der Grenze zwischen dem Os parietale und occipitale eine etwa einmarkstückgroße „offene" Stelle. Die Krankengeschichte, die auf Aufzeichnungen der Angehörigen beruht und durch einige Briefe der behandelnden Ärzte ergänzt wird, soll im Auszug mitgeteilt werden.

Inge M., vom 5. Jahr ab, angeblich im Anschluß an einen Sturz, an heftigen Kopfschmerzen und Erbrechen erkrankt. Die Anfälle dauerten wechselnd lang, ebenso die freien Intervalle. Nachdem das Kind zuerst als Neuropath behandelt wurde, der Zustand sich aber nicht besserte, wurde es von einer Reihe von Neurologen untersucht. Dabei ergab sich beiderseits eine starke Stauungspapille, sonst kein neurologischer Befund. Die Lumbalpunktion ergab erhöhten Druck, bekam dem Kind aber außerordentlich schlecht, so daß von einer späteren Punktion abgesehen wurde. Es wurde dann eine Jodkur mit hohen Dosen Jod verordnet, die dem Kinde, nach Angaben der Mutter, auch schlecht bekam. Doch nahmen die Kopfschmerzen in den nächsten Wochen ab. Nach 2 Jahren trat eine besonders schwere Attacke von Kopfschmerzen und Übelkeit auf, so daß man stündlich mit dem Ableben rechnete. Nach etwa 2 Tagen fühlte sich das Kind plötzlich wieder wohl und litt auch die nächste Zeit nur wenig unter Kopfschmerzen. *Zufällig bemerkte der Vater ein „Loch" im Kopf und daneben eine verschiebliche, etwas härtere Stelle. Die Röntgenuntersuchung des Schädels ergab eine kreisrunde Lücke, also eine Art künstliche Fontanelle, die offenbar durch den starken Innendruck im Schädel im Sinne einer Selbsttrepanation entstanden ist.* Die Stauungspapille blieb die ganze Zeit über bestehen, war aber nur noch sehr gering. Die Bauchdeckenreflexe waren links aufgehoben.

In den folgenden Jahren kamen immer wieder Attacken heftiger Kopfschmerzen und Erbrechen, dabei, während dieser Anfälle, Lähmungen im linken Arm und gelegentlich auch im linken Bein. Babinski rechts und links +; Patient war auch während dieser Zeit mehrfach von Neurologen untersucht worden, und dabei auch jetzt noch die Diagnose einer Meningitis serosa bzw. eines Hydrocephalus gestellt worden.

Im August 1932 kam das Kind zu mir, da die Kopfschmerzen in letzter Zeit wieder heftiger geworden sind. Der Gang war spastisch-ataktisch, das linke Bein machte besonders starke, ausfahrende Bewegungen. Es bestand eine deutliche Störung der Lageempfindung links, ebenso war der Kniehakenversuch und der Zeigefingerversuch positiv. *Die Intelligenz des Kindes war ausgezeichnet, es war auch in der Schule stets die Erste*[1]. Beiderseits bestand eine leichte Stauungspapille,

[1] Als Beispiel diene ein Schulaufsatz, der wenige Monate vor dem Tode verfertigt wurde:

„*Morgen ist Schulausflug.* Eines Tages kam unser Lehrer zur Türe herein. Kinder! morgen machen wir unsern Schulausflug, und zwar — hurra juhu famos, fein, wurde er unterbrochen. Ja, Kinder seit doch still man versteht ja sein eigenes Wort nicht mehr und wenn ich Euch nicht sagen kann wohin wir gehen, können

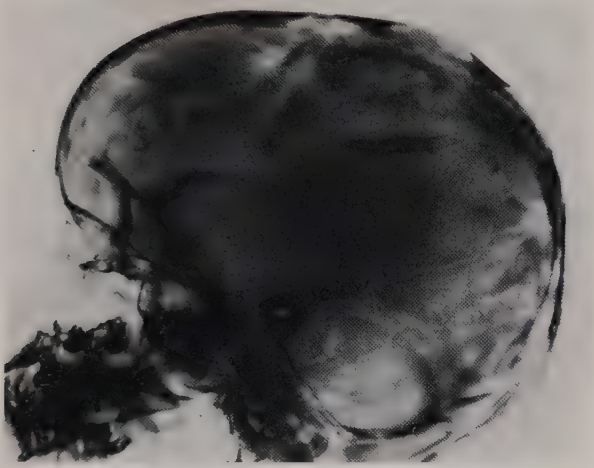


Abb. 4. Inge M., 11 Jahre. Encephalogramm.

Abb. 5. Fall Inge M. Schädeldach. „Autotrepanation" oberhalb der operativen Trepanation. Neben der großen operativen Trepanationsöffnung finden sich die kleineren, unregelmäßig begrenzten „spontanen Trepanationslücken".

links stärker als rechts. Die Röntgenaufnahme des Schädels ergab eine etwa faustgroße, scharf abgegrenzte Stelle im rechten Schläfenlappen. Das Schädeldach war sehr dünn und nach rechts ausgebeult, die Knochenlücke deutlich. Der Befund erinnerte an einen verkalkten Echinococcus, für den aber kein Anhaltspunkt sonst bestand (Abb. 4). 6 Wochen später erkrankte das Kind an einem besonders schweren Anfall von Kopfschmerzen, Erbrechen und Schwindel, dazu kamen Sprachstörungen, Schluckstörungen und leichte Benommenheit. Es wurde ein

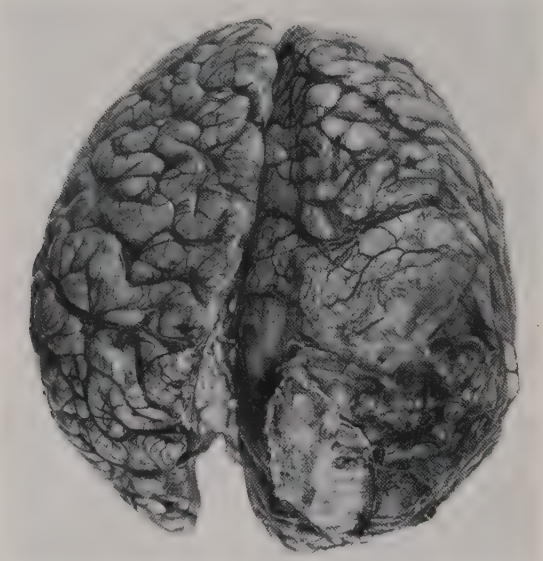


Abb. 6. Fall Inge M. Hirntumor. Gesamtansicht des Gehirns von oben. An der Grenze von Scheitel- und Hinterhauptslappen findet sich der von der Dura ausgehende Tumor. Die Dura ist im Präparat erhalten. Die Vergrößerung der rechten Hirnhälfte mit der Ausladung nach links und das Freibleiben des Frontalhirns ist deutlich erkennbar.

akutes Gehirnödem angenommen und eine Entlastungstrepanation ausgeführt. Dabei konnte der Tumor im rechten Schläfenlappen festgestellt werden. Trotz der Trepanation kam das Kind nach 24 Stunden ad exitum.

---

wir ja gar nicht gehen. Das stimmte, und wir waren still. Also nach Blaubeuren gehen wir mit dem Zug; da wurde er wieder unterbrochen, soll man den Rucksack mitnehmen? Kehren wir ein? Wann fahren wir? Eines überschrie das Andere. Ja freilich kehren wir ein und den Rucksack nehmt ihr auch mit. Um 8 Uhr seit Ihr am Bahnhof und Geld nehmt ihr auch mit. Das Geld für die Fahrkarte nehmt ihr noch nicht mit, das lege ich aus, ich meine nur zum Einkehren nehmt etwas mit. Wenn es aber heute Nacht regnet, gehen wir nicht. Ich nehme Eier, Bröter, Limonade, getrocknete Zwetschgen mit, ging der Jubel wieder los. Wenn ihr nicht ganz ruhig seid gehen wir überhaupt nicht. Wenn es nur nicht regnet, rief ein Schwarzseher, aber nur noch ganz leise. Nach der Schule ging das Geschrei in verstärktem Maße weiter. An diesem Abend schlief die ganze Klasse mit dem Gedanken ein: Morgen ist Schulausflug, hab ich auch nichts vergessen? Am nächsten Morgen zogen wir glücklich mit der Bahn fort."

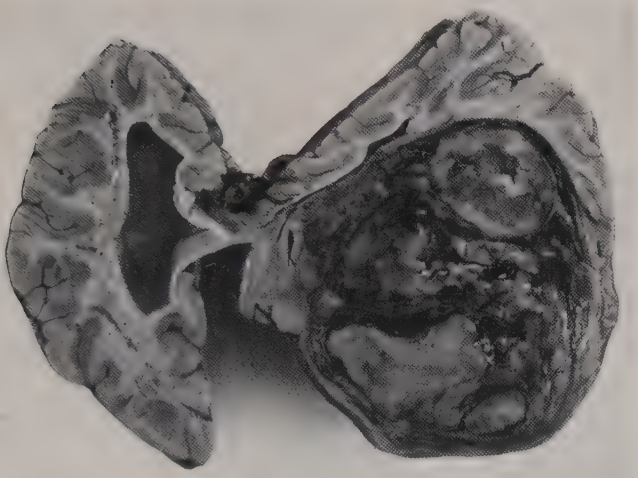


Abb. 7. Fall Inge M. Gehirnfrontalschnitt durch die größte Ausdehnung des Tumors. Das Bild zeigt die vielknotige Form der Geschwulst, das Ausladen des Tumors nach links sowie die Verdrängung und Kompression des anliegenden Hirngewebes. Die linke Hirnhälfte weist eine mäßig stark erweiterte Seitenhöhle auf.

Über die von dem einen von uns vorgenommene *Hirnsektion* sei folgendes berichtet: Entsprechend den oben erwähnten röntgenologisch sichergestellten Knochenlücken über dem Tumor bzw. der „*Selbsttrepanation*" fanden sich die in Abb. 5 dargestellten Knochenfehlstellen. Der Tumor selbst und seine Ausmaße lassen sich am besten aus den Abbildungen erkennen. Es handelt sich um einen mehrknotigen, von der Dura nach innen wachsenden Tumor, der sich histologisch als faserreiches Fibroendotheliom erwies. Der Tumor war wohl von der Umgebung leicht abzugrenzen, doch wies er, wie die Abbildungen eindeutig zeigen, eine starke Verdrängung der Hirnsubstanz auf (Abb. 6—8).

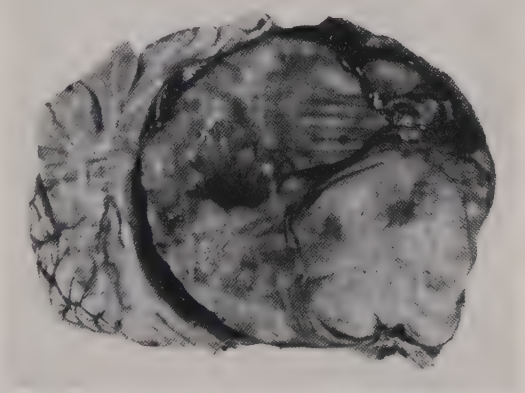


Abb. 8. Fall Inge M. Schnitt durch den dorsalen Teil der rechten Großhirnhälfte. Scharfe Begrenzung des Tumors gegen die Umgebung, aber starke Verdrängung der Hirnsubstanz.

Wir haben besonders stark komprimierte Hirnabschnitte histologisch untersucht und konnten uns von einem ausgesprochenen Markfaserschwund mit Fettkörnchenzellen und flächenhafter zell- und faserreicher gliöser Reaktion überzeugen. Tumornahe Partien wiesen auch weitgehenden Ganglienzellschwund auf, während wir in mehr abseits gelegenen Abschnitten, insbesondere in den frontalen Hirnteilen, keine nachweisbaren Veränderungen fanden.

Wir glauben nicht fehlzugehen, wenn wir das auch in Abb. 6 erkennbare Freibleiben der frontalen Hirnabschnitte dafür heranziehen, daß die geistigen Fähigkeiten des Kindes trotz weitgehender Verdrängung und Zerstörung von Gehirnsubstanz bis zum Tode fast völlig unbeeinflußt geblieben sind.

Abb. 9. Fall Ingeborg Sch., 5 Monate. Encephalogramm.

Bei einem weiteren Fall von Hydrocephalus internus, der sich bei einem 5 Monate alten Säugling geradezu unter unseren Augen mit außerordentlicher Geschwindigkeit entwickelte, haben wir nun versucht, einen Einblick in den Entstehungsmechanismus in vivo zu erhalten. Wir gingen dabei von der Ansicht aus, daß, falls die Erweiterung der Ventrikel auf einer mit Einschmelzung einhergehenden Druckatrophie beruhe, dabei irgendwelche Abbauprodukte, vor allem aber Lipoide, in größeren Mengen im Liquor vorhanden sein müßten.

Ingeborg Sch., normale Geburt, Kopfumfang 38 cm. Mit 5 Monaten in die Klinik eingeliefert wegen Hydrocephalie. Der Kopfumfang beträgt jetzt bereits 54 cm, hat sich also in den ersten 5 Lebensmonaten fast um die Hälfte vergrößert! Die große Fontanelle klafft bis tief in die Stirne und ist stark gespannt. Es besteht eine ausgesprochene Asymmetrie des Gehirnschädels, der links stärker vorgewölbt ist. Die Augen liegen tief, doch ist noch nicht das charakteristische Symptom der „untergehenden Sonne" vorhanden. Der Patient verfolgt aufmerksam die Umgebung, bei Seitenfixation horizontaler Nystagmus. Es bestehen keinerlei Spasmen, die Patellarreflexe sind beiderseits sehr lebhaft (Abb. 9).

Die Fontanellenpunktion ergab einen erhöhten Druck, der Liquor war normal (Pandy—, Sach. 66 mg%, 4/3 Zellen, WaR. —). Es wurden in den folgenden 20 Tagen 11 Fontanellenpunktionen vorgenommen, die 80 bis 350 ccm betrugen.

31. XII.	1931	100 ccm
2.	I. 1932	80 „
5.	I. 1932	180 „
7.	I. 1932	250 „
11.	I. 1932	210 „
13.	I. 1932	350 „
14.	I. 1932	250 „
15.	I. 1932	100 „
16.	I. 1932	130 „
18.	I. 1932	350 „
19.	I. 1932	200 „
		2200 ccm

Trotz Ablassen dieser großen Mengen von Liquor nahmen die Hirndruckerscheinungen immer mehr zu, so daß das Kind nach 19tägigem Klinikaufenthalt ad exitum kam.

Post mortem wurden nochmals 500 ccm Liquor abgelassen.

Die chemische Untersuchung des Liquors erfolgte durch Herrn *Schumacher*. Er erhielt dabei folgende Werte:

Liquorbefund nach einer Zusammenstellung von *Eckstein* im Handbuch der Kinderheilkunde von *v. Pfaundler-Schlossmann*, **1931**, 4		Liquorbefund bei Kind Sch.	
		in vivo	post mortem
Eiweiß	Negativ	Negativ	Negativ
Zucker	40—80 mg%	66 mg%	—
Diastase	?	Positiv (auch im zentrifugierten Liquor)	—
Lipase	?	Negativ	—
Oxydase	?	„	—
NaCl	7,3‰	5,8‰	—
Calcium	0,054‰	0,062‰	0,066‰
Phosphor	0,02‰	0,012‰	0,017‰
Trockenrückstand aus 300 ccm Liquor	1,065%	1,002%	—
Aus 260 ccm Liquor	—	1,002%	—
Gesamtlipoide (nach *Bloor*)	—	4,4 mg%	29,9 mg%
Lipoide (Phosphatide) nach *Bloor*	—	0,6 „	21,2 „

Außerdem wurden die Lipoide im Blutserum bestimmt, sie betrugen: 0,12% (Nüchternwert).

Unsere Untersuchungen ergaben also das Vorhandensein eines diastatischen Ferments, dessen Anwesenheit im Liquor bisher nicht sichergestellt war. Oxydase und Lipase waren negativ. Der Zuckergehalt des Liquors blieb innerhalb der normalen Grenzen. Die an-

organischen Bestandteile entsprachen ebenfalls den normalen Werten (NaCl, Calcium, Phosphor), ebenso auch der Trockenrückstand, der vielleicht etwas herabgesetzt ist. Ein Unterschied zwischen den in vivo gewonnenen Werten zu den post mortem bestand nicht. Dies ist aber der Fall bei der Bestimmung der Gesamtlipoide sowie der Phosphatide, die offenbar post mortem rasch in den Liquor diffundieren bzw. durch Zerfall von Gehirnsubstanz freiwerden. *Entgegen unseren Erwartungen ist der Gehalt des Liquors an Gesamtlipoiden und Phosphatiden in vivo nur gering, ebenso ist der Lipoidgehalt im Blutserum nicht hoch. Wir schlossen daraus, daß eine Einschmelzung von Gehirnsubstanz größeren Umfangs auch bei rasch ansteigender Hydrocephalie nicht vorhanden ist.*

Von der durch den einen von uns vorgenommenen Obduktion erhofften wir weitere Aufklärung über die Auswirkung der Hydrocephalie auf die Hirnsubstanz. Wie unten noch näher auszuführen sein wird, wurden wir in unserer Annahme nicht getäuscht.

Auffallenderweise wies die uns zur Verfügung stehende Literatur gerade über die uns hier interessierenden Fragen keine oder nur ungenaue Darstellungen auf. Wir erwähnen die Angaben von *Paul Ernst* in „*Schwalbe*, Morphologie der Mißbildungen" 3, Abt. 2, Kap. 2: „Von Druck und Verdünnung wird das Marklager mehr betroffen als die Rinde." „Das Mark scheint mehr durch Druckatrophie als durch Unterbrechung und sekundäre Degeneration zu leiden."

Weiter interessiert uns hier die Beschreibung weniger ausgeprägter Fälle von Hydrocephalie, die *Birsch-Hirschfeld* in seinem Lehrbuch im Jahre 1887 gibt. Im Gegensatz zu schwersten Fällen von Hydrocephalus internus mit Reduktion der Hirnsubstanz bis auf eine eben erkennbare dünne Membran erwähnt er von weniger schweren und von leichten Formen folgendes: „Die Hirnwindungen sind deutlich entwickelt, wenn auch abgeplattet, die Form der Hirnkammern nähert sich mehr der Norm, zwischen ihnen und den weichen Häuten besteht ein dickerer Mantel Hirnsubstanz, es läßt sich oft durch Wägung feststellen, daß die absolute Masse der Hirnsubstanz trotz des Hydrocephalus nicht hinter der Norm zurücksteht. Ein Faktum, welches mit der Erfahrung übereinstimmt, daß Hydrocephalische oft keine Schwächung der Intelligenz darbieten, zuweilen hat man besonders gute Entwicklung der geistigen Funktionen unter solchen Verhältnissen beobachtet."

Der vorliegende Fall erschien uns mehr noch als schwerste Formen von Hydrocephalie geeignet, einen Einblick in Art und Weise der Parenchymveränderungen beim Hydrocephalus zu gewähren. Wir hatten wohl auch Gelegenheit, besonders schwere Fälle von Hydrocephalie mit ausgeprägten Substanzverlusten zu untersuchen, doch mußten diese begreiflicherweise für unsere Fragestellungen von vornherein ausscheiden. Sie boten keinerlei Möglichkeiten, den Weg zu erkennen, der zu dem so

weitgehenden Parenchymschwund geführt hatte. Weiterhin mußten für uns Betrachtungen an Wasserköpfen ausscheiden, die bereits intrauterin eine sehr starke Ausbildung erreicht hatten, da hierbei veränderte Bedingungen an der in Entwicklung begriffenen Hirnsubstanz vorlagen.

Der bei unserem Fall erhobene makroskopische Befund ist aus der beiliegenden Abb. 10 ersichtlich. Während die linke Seitenhöhle, wenn auch nicht maximal, so doch sehr stark ausgeweitet war, zeigt die rechte eine weniger ausgeprägte Dilatation, ein auffallend unsymmetrisches Bild, das bei der klinischen Beschreibung schon gewürdigt wurde (Abb. 9). Die 3. Höhle erwies sich ebenfalls als stark erweitert, Aquaeductus

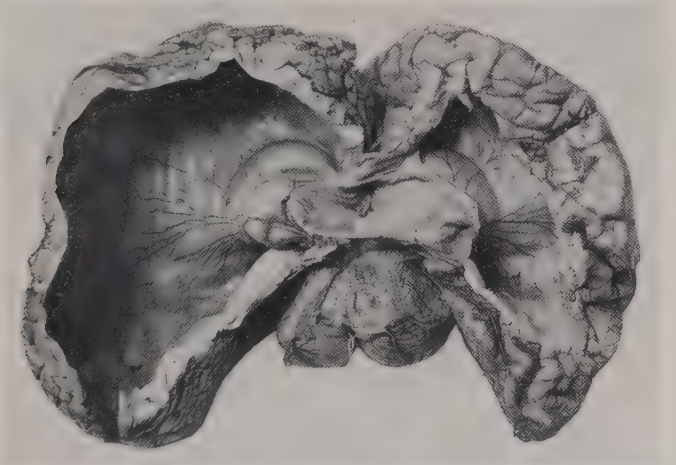


Abb. 10. Fall Ingeborg Sch. Sicht von oben her in die ungleich erweiterten Hirnseitenhöhlen. Mäßiger Parenchymschwund der rechten, starker der linken Großhirnhälfte.

Sylvii und 4. Höhle hingegen zeigen nur sehr geringe Beteiligung. Hirnstamm und Kleinhirn waren makroskopisch und mikroskopisch frei von hier uns interessierenden Veränderungen, das Septum pellucidum war stark nach rechts gedrängt, der Balken mäßig verdünnt. Den Hauptwert legten wir entsprechend unserer Fragestellung auf den Befund am Großhirn.

Bestätigungen bekannter Tatsachen stellen die Abplattung der Windungen, das Verstrichensein der Furchen sowie die stärkere Beteiligung des Marks vor der Rinde dar. Unsere Abb. 11—14 geben von alledem ein eindrucksvolles Bild.

Was zuerst die Marksubstanz betrifft, so zeigt Abb. 11 die Verhältnisse an der weniger stark beteiligten rechten, Abb. 12 die der stärker beteiligten linken Hirnhälfte. Im großen und ganzen erscheint der Befund an beiden Hirnhälften wesensgleich, links nur immer viel

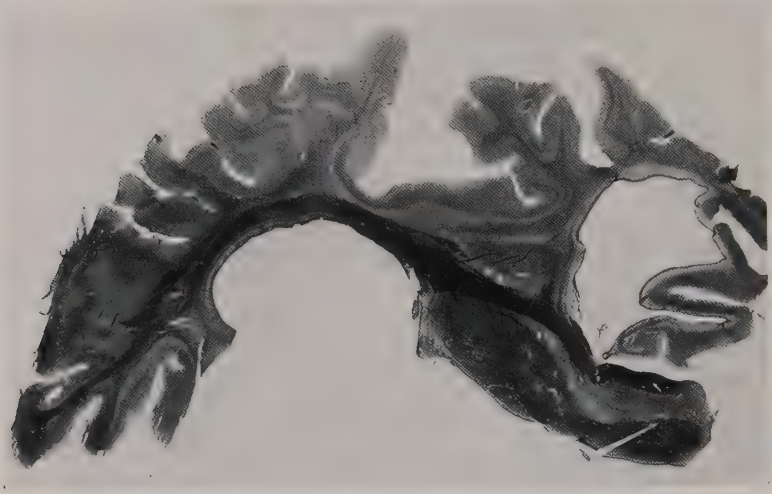


Abb. 11. Fall Ingeborg Sch. Frontalschnitt der rechten Hirnhälfte. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt nach Spielmeyer. Die Abplattung der Windungen, das Verstreichen der Furchen und die Verschmälerung der Hirnsubstanz sind mäßig ausgeprägt. Der Schnitt trifft den Thalamus opticus etwa in seiner Mitte.

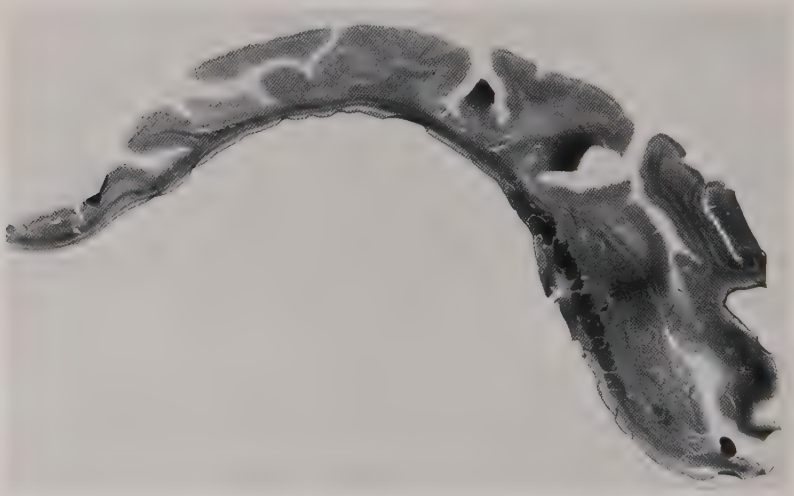


Abb. 12. Fall Ingeborg Sch. Frontalschnitt der linken Hirnhälfte. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt nach Spielmeyer. Die Abplattung der Windungen, das Verstreichen der Furchen und die Verschmälerung der Hirnsubstanz sind stark ausgeprägt. Der Schnitt liegt etwas mehr frontal als der in Abb. 11 und trifft den Thalamus opticus in seinen frontalen Abschnitten.

stärker ausgeprägt. So zeigen beide Hirnhälften eine beträchtliche Verschmälerung der Marksubstanz, die auf der linken Seite nur noch als zarter, bei Markscheidenfärbungen heller erscheinender schmaler Streifen erkennbar ist. Außerdem erscheint uns beiderseits, vor allem aber links, eine Abdrängung der Fasern bedeutungsvoll, ein Befund, der sich erklärlicherweise in erster Linie an den Kommissuren- und Stabkranzfasern, erst in zweiter Linie an den Assoziationsfasern auswirken wird. Auf beiden Seiten, wiederum natürlich besonders links, ist auch die Zahl der Fasern entsprechend der Verdünnung der Marksubstanz reduziert, wobei erwähnt sei, daß wegen der Art des Materials (es handelte sich um einen Säugling von 5 Monaten) Markscheidendarstellungen kein ganz eindeutiges Bild geben.

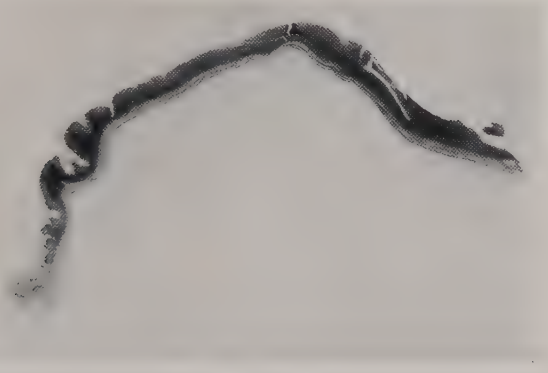


Abb. 13. Fall Ingeborg Sch. Teilausschnitt aus der linken Großhirnhälfte. *Nissl*sche Ganglienzellfärbung mit Thionin. Natürliche Größe. Die Auswalzung der Hirnsubstanz ist deutlich zu erkennen. Das Gewebe ist auffallend stark verschmälert.

Markscheidenzerfall haben wir nicht feststellen können. In Fettfärbungen mit Sudan III waren Fettkörnchenzellen, abgesehen von einzelnen Exemplaren in den perivasculären Lymphspalten, nicht vorhanden.

Durch die erwähnte Abdrängung der Fasern ist es zu einer deutlich sichtbaren Änderung im Faserverlauf gekommen, so daß beispielsweise die Stabkranzfasern nicht mehr direkt, sondern in weit ausholendem Bogen zum Hirnstamm führen: Daß hierbei Bahnverlängerungen unumgänglich werden, ist leicht ersichtlich. Andere Arten von Fasern erleiden wieder deutlich Abflachungen, so die von Windung zu Windung ziehenden Assoziationsfasern.

In gleicher Weise werden von den Verlaufsänderungen die Blutgefäße betroffen. Auch sie müssen einmal an der Verdrängung, zum anderen auch am bogenförmigen Verlauf und an der dadurch bedingten Bahnverlängerung teilnehmen.

Besonders wichtig erschienen uns die Befunde an der Rinde. Hierzu kann von vornherein gesagt werden, daß wir eine Zerstörung der Rindenstruktur irgendwelcher Art nicht gefunden haben. Der Aufbau der Rinde mit ihren einzelnen Schichten ließ sich in beiden Hirnhälften durchweg deutlich erkennen. Auffallend erschien lediglich eine besonders an sehr verschmälerten Abschnitten deutliche Verringerung der Schichtenbreite bei sonst erhaltenem Schichtenaufbau. Hiervon gehen Abb. 11—14, die von einem sehr stark verschmälerten Abschnitt stammen, ein deutliches Bild.

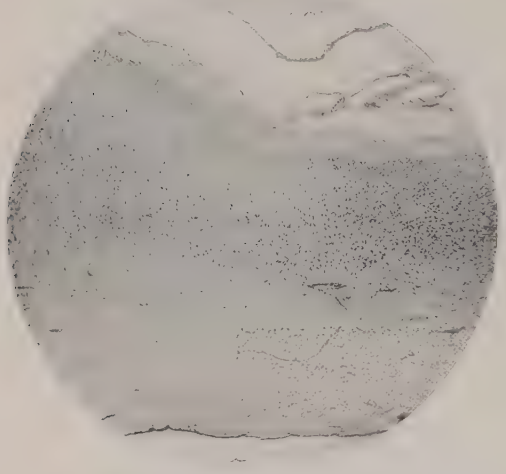


Abb. 14. Fall Ingeborg Sch. Ausschnitt aus dem in Abb. 8 dargestellten Präparat. Mittlere Vergrößerung. *Nissl*sche Ganglienzellfärbung mit Thionin. Erhaltung der groben Strukturen bei starker Verschmälerung des Hirngewebes. Die besonders starke Beteiligung des im unteren Teile des Bildes dargestellten Markes ist unverkennbar.

Eine letzte und unserer Meinung nach sehr bedeutungsvolle Besonderheit im Aufbau der verschmälerten Hirnsubstanz liegt in dem oben erwähnten Verflachen der Furchen und dem damit zusammenhängenden mehr oder weniger ausgeprägten Verschwinden der Windungen. Abb. 12 zeigt, daß stellenweise ein völliger Verlust von Furchen zur Beobachtung kommen kann. Partien, die an Stelle der Furchen leichte Eindellung an der Oberfläche aufweisen, finden sich neben solchen, bei denen die Furchen tiefer greifen. Auch völliges Verstreichen der Furchen, wie es Abb. 13 zeigt, ist nicht selten.

Hervorzuheben ist, daß sich die Hirnsubstanz, insbesondere die Hirnrinde, dieser Veränderung voll und ganz anpaßt, und daß entsprechend dem Verstrichensein der Furchen auch die einzelnen Rindenschichten einen gestreckten Verlauf annehmen.

Uns liegt an der Feststellung dieser Tatsachen deshalb so viel, weil wir in diesem Aufgeben der Furchung allein die Möglichkeit sehen, mit dem geringsten Materialverlust dem raumbeanspruchenden Prozeß der Hydrocephalie gerecht zu werden. Erst wenn diese Form der Veränderung, oder wenn es erlaubt ist, das Wort zu gebrauchen, diese Form der Anpassung nicht mehr genügt, scheint es zu ausgesprochenen Substanzverlusten im Bereiche der Rinde zu kommen. Dann entstehen

an dieser Stelle uns weniger interessierende Bilder schwerster Hydrocephalie mit weitgehenden Zerstörungen der Hirnsubstanz, insbesondere auch mit großen Verlusten an Nervenzellen aus der Rinde.

Bis zu welchem Grade die Hirnsubstanz die erwähnte Form der „Auswalzung" ohne nennenswerte Verluste an Ganglienzellen durchführen kann, ist schwer zu sagen. Für die hier mehr praktische Fragestellung genügt die Feststellung, daß Fälle mit beträchtlicher Hydrocephalie ohne nennenswerte substantielle Verluste, insbesondere aber ohne nennenswerte Verluste an Nervenzellen, allein durch Verdrängung und Auswalzung der Oberfläche und Aufgabe der Furchenbildung den veränderten Bedingungen gerecht werden. Solange es hierbei bleibt, können die erwähnten Angaben von *Birch-Hirschfeld* gelten, daß „Hydrocephalie oft keine Schwächung der Intelligenz darbieten". Solche Verhältnisse müssen auch für den ersten der von uns erwähnten Fälle gelten, wo trotz starker Hydrocephalie keine Beeinträchtigung geistiger Fähigkeiten beobachtet wurde und nur so läßt es sich erklären, daß im zur Rede stehenden Fall der Gehalt des Liquors an Gesamtlipoiden und Phosphatiden nur gering und der Lipoidgehalt im Blutserum nicht hoch war. Aus diesen Befunden schlossen wir schon in vivo auf das Fehlen nennenswerter Zerstörung von Hirnsubstanz.

Wir wissen, daß die von uns mitgeteilten Beobachtungen keine Beantwortung, sondern lediglich ein Beitrag zur Frage nach den Auswirkungen intracerebralen Drucks auf das Gehirn darstellen. Wie eingangs erwähnt, lassen sich aber unsere Kenntnisse in diesem noch recht undurchsichtigem Gebiet lediglich durch Einzelbeobachtungen hierfür besonders geeigneter Fälle erweitern.

Düsseldorf, Akademische Kinderklinik.

(Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Direktor: Prof. Dr. *Eckstein*.)

Die Prüfung der Herzfunktion durch „Wasserversuche“ im Kindesalter.

Von
Johannes Arends.

Mit 2 Textabbildungen.

Die „kardialen Ödeme“ als sichtbare Zeichen der Störung des Wasserstoffwechsels treten nur beim dekompensierten Herzen auf. Für die Beurteilung der Herzkraft ist die Feststellung der „latenten Ödeme“ bei klinisch nicht nachweisbaren Stauungserscheinungen ebenfalls von Bedeutung.

Volhard hat in erster Linie darauf aufmerksam gemacht, daß bei manchen Herzkranken, die in der Ruhe anscheinend völlig kompensiert sind und bei denen keinerlei Stauungserscheinungen nachgewiesen werden können, nach Hochlagerung der Beine eine vermehrte Diurese als Zeichen des gestörten Wasserstoffwechsels beobachtet wird. *Kauffmann* hat diese Feststellung zum Ausbau einer Prüfungsmethode benutzt. *Lebermann* führte diese Methode über 5 Jahre an seiner Klinik durch und erhielt recht gute Resultate.

Der von *Volhard* zur Nierenfunktionsprüfung eingeführte „Wasserstoß“ ist auch zur Prüfung der Herzfunktion herangezogen worden. Dieser „Wasserstoß“ fällt nach *Volhard* bei Gesunden überschießend aus. *Tyrini* erhielt bei Leuten mit labilem Nervensystem entweder ein zuviel oder ein zuwenig an Ausscheidung. *Lebermann* fand dagegen, daß eine Gruppe von Menschen weniger ausscheiden als sie getrunken haben, was er auf vasomotorische Einflüsse zurückführt. *Böttner*, der den *Volhard*schen Wasserstoß im Liegen und im Aufsein geprüft hat, gibt an, daß die Ausscheidung im Liegen und im Aufsein bei guter Herzfunktion annähernd gleich ist.

Die Störung des Wasserstoffwechsels bei verminderter Herzfunktion zeigt sich beim *Volhard*schen Wasserstoß nur im Aufsein, während im Liegen die Ausscheidungsverhältnisse normal sind. Daher verlangen *Böttner*, *Seyderhelm* und *Goldberg* und *Vielle* und *Famulari* den Wasserstoß nicht nur im Liegen, sondern auch im Aufsein als wichtiges

Diagnosticum bei kardialen Störungen. *Groedel* und *Hubert*, die nur den *Volhard*schen Wasserstoß im Liegen prüften, stellten fest, daß schon bei geringgradiger Kreislaufinsuffizienz die Wasserausscheidung leidet, die sich in Fällen stärkerer Insuffizienz in verstärktem Maße bemerkbar macht. Der *Volhard*sche Wasserstoß im Liegen wurde von den genannten Autoren an denselben Patienten mehrmals zu verschiedenen Zeiten zur Beobachtung des jeweiligen Herzzustandes ausgeführt, was sich als diagnostisch wertvoll erwies.

Während der Wasserversuch beim Erwachsenen bereits auf Grund eines großen Beobachtungsmaterials als Funktionsprüfung für Kreislaufstörungen herangezogen werden kann, fehlen derartige Erfahrungen im Kindesalter völlig. Insbesondere sind die physiologischen Schwankungen des Wasserstoffwechsels in der Kindheit so wenig erforscht, daß man aus dem Ausfall eines Wasserversuches nicht ohne weiteres auf die Funktionstüchtigkeit des Herzens schließen kann.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher der Versuch gemacht werden:

1. den Ausfall des Wasserversuches nach *Kauffmann* und der Wasserstöße nach *Volhard* an 89 herz- und nierengesunden Kindern zu verfolgen, um eine Grundlage zur Beurteilung dieser Methode zu schaffen, und

2. zu zeigen, in welchen Fällen diese Methoden eine gestörte Herzfunktion im Kindesalter erkennen lassen.

Methode.

Bei jedem der untersuchten Kinder wurden 3 Wasserversuche durchgeführt, nämlich der *Kauffmann*sche Versuch, die *Volhard*sche Methode im Liegen und im Aufsein. Zwischen jeden Wasserversuch wurde ein versuchsfreier Tag gelegt, damit der Wasserhaushalt der Kinder bis zum nächsten Versuch sich wieder ausgleichen konnte.

Der Kauffmannsche Wasserversuch. Der von *Kauffmann* angegebene Wasserversuch zur Herzfunktionsprüfung stellt eine Methode dar, die bestrebt ist, vor und nach Hochlagerung der Beine, also bei verschiedener Körperhaltung latente Ödeme aus der Ausscheidungsmenge zu erkennen. Dieser Wasserversuch gestaltete sich folgendermaßen:

Die Patienten erhielten bei Bettruhe und horizontaler Lagerung von morgens 7 Uhr an stündlich 150 ccm Flüssigkeit per os eingeführt und wurden aufgefordert, stündlich Urin zu lassen. Bis 11 Uhr wurde eine stündliche Vorperiode gewonnen, dann wurde das hintere Bettende durch Unterschieben stets gleicher Klötze auf 45° hochgestellt. In dieser *Quincke*schen Lagerung mußten die Patienten bis 13 Uhr mittags verharren und wiederum stündlich Urin lassen. In jeder Urinportion wurde dann die Gesamtflüssigkeitsmenge bestimmt.

Der Volhardsche Wasserversuch. Bei dem Wasserstoß nach *Volhard* erhielt der Kranke nüchtern nach Entleerung der Blase $1^1/_2$ l Wasser oder ganz dünnen Tee zu trinken und mußte von da ab bei Bettruhe alle halben Stunde urinieren. Alle Urinportionen wurden einzeln gemessen. Bei Kindern stößt man gelegentlich

auf Schwierigkeiten, 1,5 l Wasser in kurzer Zeit trinken zu lassen. Als Höchstmenge wurden 800 ccm gereicht, bei starkem Widerwillen mußte die Menge auf 600 ccm, gelegentlich auf 400 ccm reduziert werden.

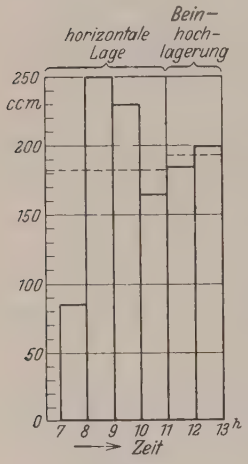


Abb. 1.

Bewertung der herzgesunden Fälle.

a) Der Ausfall des Kauffmannschen Wasserversuches.

In Abb. 1 ist ein *Kauffmann*scher Wasserversuch (Fall 53) als Beispiel dargestellt. Stündliche Durchschnittsausscheidung: bei horizontaler Lage = 182 ccm, in *Quincke*scher Lage = 193 ccm. Die stündliche Durchschnittsausscheidung ist in diesem Beispiel bei verschiedener Lage nahezu gleich.

Kauffmann erhielt in seinem Versuch bei Herzgesunden nach Hochlagerung der Beine keine Veränderung der Ausscheidung.

Der Ausfall des *Kauffmann*schen Wasserversuches bei den untersuchten 89 herz- und nierengesunden Kindern ist aus Tab. 1 zu ersehen, in der die stündlichen Durchschnittsausscheidungswerte nach Abzug der Trinkmenge zusammengestellt sind.

Tabelle 1. *Der Kauffmannsche Wasserversuch.*

	Horizontale Lage						*Quincke*-Lage					
	Alter				Summe	%	Alter				Summe	%
	3—5	6—8	9—11	12—14			3—5	6—8	9—11	12—14		
Überausscheidung + 200	·	1	3	4	*8*	*9*	·	·	7	2	*9*	*10*
Überausscheidung + 100	14	21	23	13	*71*	*80*	12	18	19	14	*63*	*71*
0	·	·	1	·	*1*	*1*	·	1	·	·	*1*	*1*
Unteraus-scheidung — 100	·	2	4	2	*8*	*9*	3	*5*	5	3	*16*	*18*
Unteraus-scheidung — 200	1	·	·	·	*1*	*1*	·	·	·	·	·	·

Zwischen der Ausscheidung in horizontaler Lage und bei Hochlagerung zeigte sich *kein nennenswerter Unterschied.* Der weitaus größte Prozentsatz der Fälle hatte in beiden Stellungen im Durchschnitt die Trinkmenge innerhalb ± 100 ccm jeweils wieder ausgeschieden. Da Überausscheidungen nicht als Störungen des Wasserstoffwechsels zu deuten sind, darf nach diesen Untersuchungen geschlossen werden, daß beim *Kaufmann*schen Wasserversuch im Kindesalter *die Trinkmenge im Durchschnitt unabhängig von der Lagerung des Körpers bis auf 100 ccm wieder ausgeschieden wird.*

Vergleicht man die stündlichen Durchschnittsausscheidungswerte in horizontaler Lage mit denen in Hochlagerung miteinander (s. Tab. 2), so ergibt sich, daß in den meisten Fällen (89%) die Differenz von ± 100 ccm nicht überschritten wird. Nur in 6 Fällen wurde nach Hochlagerung

Tabelle 2. *Differenz beim Kauffmannschen Wasserversuch.*
(Durchschnittsausscheidung in Kubikzentimeter bei Hochlagerung minus der Durchschnittsausscheidung in Kubikzentimeter bei horizontaler Ruhelage.)

	Alter				Summe	%
	3—5	6—8	9—11	12—14		
+ 300	·	·	1	·	*1*	*1*
+ 200	·	·	4	1	*5*	*6*
+ 100	6	8	10	7	*31*	*35*
0	·	·	2	1	*3*	*3*
— 100	9	14	13	9	*45*	*51*
— 200	·	2	1	1	*4*	*4*

die genannte Differenz überschritten. Diese Ausnahmen fallen in das Präpubertätsalter, auf dessen Besonderheit später eingegangen wird.

Als brauchbare Richtlinie kann gelten: *nach Hochlagerung der Beine darf die stündliche Durchschnittsausscheidung die der Flachlage nicht um 100 ccm überschreiten.*

b) Der Ausfall des Volhardschen Wasserstoßes.

Bei den gleichen 89 herz- und nierengesunden Kindern, deren Ausscheidungsverhältnisse im *Kauffmann*schen Wasserversuch geprüft worden waren, wurde auch der *Volhard*sche Wasserstoß im Liegen und im Aufsein durchgeführt.

In Abb. 2 sind als Beispiele je ein normaler Wasserstoß im Liegen und im Aufsein (Fall 53) aufgeführt. Nach einer Trinkmenge von 800 ccm wurden im Liegen 1070 ccm, im Aufsein 970 ccm ausgeschieden; es zeigte sich also eine überschießende Ausscheidung in beiden Prüfungen.

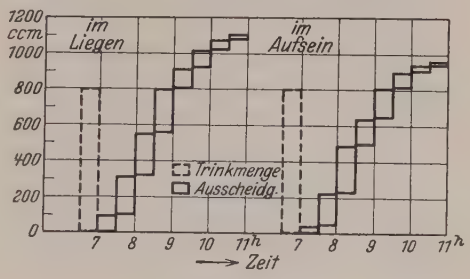


Abb. 2.

Im Liegen betrug der Überschuß 270 ccm, im Aufsein 170 ccm. Der Unterschied zwischen den beiden Proben liegt also darin, daß im Aufsein weniger ausgeschieden wurde als in horizontaler Ruhelage. Bei beiden Methoden gestaltete sich der Ausscheidungsrhythmus annähernd gleich, nur mit dem Unterschied, daß im Aufsein die einhalbstündigen Portionen etwas kleiner ausfielen als im Liegen.

Wie aus Tab. 3 zu ersehen ist, wurde im Durchschnitt sowohl im Liegen wie im Aufsein mehr ausgeschieden als getrunken. Dies war im Liegen bei 87 %, dagegen im Aufsein bei 72 % der Fall.

Tabelle 3. *Der Volhardsche Wasserstoß.*

		Im Liegen									Im Aufsein								
		Trinkmenge			Alter				Summe	%	Trinkmenge			Alter				Summe	%
		400 ccm	600 ccm	800 ccm	3—5	6—8	9—12	12—14			400 ccm	600 ccm	800 ccm	3—5	6—8	8—11	12—14		
Überausscheidung	+ 600	·	·	1	·	·	1	·	*1*	*1*	·	·	·	·	·	·	·	·	·
	+ 500	·	·	6	·	·	4	2	*6*	*7*	·	·	2	·	·	1	1	*2*	*2,0*
	+ 400	·	2	6	·	2	4	2	*8*	*9*	1	·	3	2	·	2	·	*4*	*4,5*
	+ 300	1	8	8	1	7	8	1	*17*	*19*	3	4	5	5	3	3	3	*12*	*13,5*
	+ 200	10	9	16	7	12	10	6	*35*	*39*	2	4	10	2	7	7	·	*16*	*18,0*
	+ 100	4	2	5	3	2	3	3	*11*	*12*	9	9	11	6	10	7	6	*29*	*33,0*
	0	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	1	·	·	·	1	*1*	*1,0*
Unterausscheidung	— 100	4	3	2	4	1	1	3	*9*	*11*	3	3	5	1	3	5	2	*11*	*12,5*
	— 200	·	·	·	·	·	·	·	·	·	1	2	5	1	1	2	4	*8*	*9,0*
	— 300	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	1	1	·	·	2	·	*2*	*2,0*
	— 400	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	1	3	·	·	2	2	*4*	*4,5*
	— 500	·	·	1	·	·	·	1	*1*	*1*	·	·	·	·	·	·	·	·	·
	— 600	·	·	1	·	·	·	1	*1*	*1*	·	·	·	·	·	·	·	·	·

Dementsprechend war die Zahl der Fälle mit Unterausscheidung im Aufsein größer als im Liegen. *Pro Kopf wurden im Aufsein im Durchschnitt 80 ccm weniger ausgeschieden als im Liegen*, wobei die vermehrte Perspiratio insensibilis während der körperlichen Bewegung im Aufsein zu berücksichtigen ist.

Eine überschießende Ausscheidung ist nur der Ausdruck für eine normale Diurese und einen normalen Kreislauf. Wird dagegen die Trinkmenge nicht völlig wieder ausgeschieden, so muß mit Kreislauf-, Nieren- oder innersekretorischen Störungen gerechnet werden. Im Gegensatz zu der Auffassung von *Volhard*, der bei Erwachsenen eine vollständige Ausscheidung der Trinkmenge nach 4 Stunden verlangt, sehen wir bei gesunden Kindern relativ häufig eine (11 bzw. 12,5%) Unterscheidung bis 100 ccm. Bei der Prüfung im Liegen zeigten nur 2 Fälle eine noch stärkere Unterausscheidung, im Aufsein dagegen 14 Fälle. Da diese Ausnahmen bis auf einen Fall in das Präpubertätsalter (9 bis 14 Jahren) fallen, sollen sie weiter unten (S. 625) eingehend berücksichtigt werden.

Für das Kindesalter *bis zur Pubertät* (9 Jahre) kann als Richtlinie gelten:

Die Trinkmenge muß sowohl im Liegen wie im Aufsein innerhalb 4 Stunden bis auf 100 ccm wieder ausgeschieden werden.

Der Ausfall der „Wasserversuche" in der Pubertätszeit.

Wie bekannt ist, erzeugt eine Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt eine Ausscheidungshemmung. *Lebermann* unterstreicht

diese diuresehemmende Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons, die er an Herzgesunden mit Hilfe des *Kauffmann*schen Wasserversuchs nachwies. Derselben Ansicht schließen sich an: *Heilig, von den Velden, Oehme, Külbs* u. a. Eine Kombination Hypophysenhinterlappenextrakt-Sexualhormon verstärkt die hemmende Wirkung noch (*Lebermann*). *Heilig* weist an Hand einiger Beispiele auf die außerordentlich starke Herabsetzung der Wasserausscheidung zur Zeit der Menstruation hin, und zwar soll diese am deutlichsten sein an den ersten beiden Tagen. Nach *Külbs* wirken Hoden wie Ovarien in sehr starker Weise auf das Herz, was sich besonders im Pubertätsalter, im Klimakterium und bei der Menstruation bemerkbar macht. Dabei soll es sich um rein funktionelle Herzstörungen handeln. Da unsere Wasserversuche an 89 Kindern im Alter von 3—14 Jahren ausgeführt wurden, ist es vielleicht möglich, daraus irgendwelche Störungen im Wasserstoffwechsel zur Zeit der Pubertät und Präpubertät abzuleiten, wie sie uns bereits bei Bewertung der normalen Fälle entgegentraten. Menses wurden nur bei einem Mädchen mit 14 Jahren beobachtet. Einige andere Mädchen wiesen sekundäre Geschlechtsmerkmale auf. Die Knaben desselben Alters hatten insgesamt keine sichtbaren Pubertätsmerkmale.

Verfolgen wir die Ausscheidung in den letzten Kinderjahren beim *Kauffmann*schen Wasserversuch (vgl. Tab. 1), so zeigt sich, daß *in horizontaler Ruhelage* 8 Fälle mehr als 100 ccm im Stundendurchschnitt im Vergleich zur Trinkmenge ausgeschieden haben, von denen 7 Kinder im Alter von 9—14 Jahren standen. Die 9 Ausnahmen (10%), die diese Unterausscheidung *nach Hochlagerung* der Beine aufwiesen, gehören auch in diese Altersgruppe. Diejenigen Fälle, die bei der Prüfung der *Volhard*schen Wasserstöße aus der Reihe fallen, d. h. deren Unterausscheidung mehr als 100 ccm beträgt, sind dem Präpubertätsalter bzw. Pubertätsalter zuzurechnen.

Aus diesem Grunde muß der Ausfall der Volhardschen Prüfung im Präpubertätsalter noch als physiologisch aufgefaßt werden, wenn die Trinkmenge bis auf 200 ccm innerhalb 4 Stunden im Aufsein wieder ausgeschieden wird.

Der Ausfall bei endokriner Fettsucht.

Groedel und *Hubert* führen einen Fall von endokriner Fettsucht an, bei dem der Wasserversuch eine sehr starke Retention ergab. Von den 1500 ccm getrunkener Flüssigkeit wurden in 4 Stunden beim *Volhard*schen Wasserstoß im Liegen nur 190 ccm ausgeschieden.

Auch wir haben 3 herz- und nierengesunde Fälle — 1 Mädchen von 10 Jahren, 1 Junge von 11 Jahren und 1 Junge von 13 Jahren — den Wasserproben als Herzfunktionsprüfung unterzogen und folgende Ergebnisse erzielt.

a) Kauffmannscher Wasserversuch.

Mädchen Alwine R., 10 Jahre, 40,9 kg.

Stündlicher Durchschnitt im Liegen	91 ccm
„ „ nach Beckenhochlage	235 „
Differenz	144 „

Knabe Karl Heinz M., 11 Jahre, 45,8 kg.

Stündlicher Durchschnitt im Liegen	45 ccm
„ „ nach Beckenhochlage	245 „
Differenz	200 „

Knabe Werner B., 13 Jahre, 58 kg.

Stündlicher Durchschnitt im Liegen	95 ccm
„ „ nach Beckenhochlage	215 „
Differenz	110 „

b) Die Volhardschen Wasserstöße

ergaben bei dem Mädchen:

Im Liegen bei 400 ccm Trinkmenge . . . 250 ccm Ausscheidung.
„ Aufsein „ 400 „ „ . . . 175 „ „

Ergaben bei dem Knaben Karl Heinz M.:

Im Liegen bei 800 ccm Trinkmenge . . . 360 ccm Ausscheidung.
„ Aufsein „ 800 „ „ . . . 430 „ „

Ergaben beim Knaben Werner B.:

Im Liegen bei 600 ccm Trinkmenge . . . 800 ccm Ausscheidung.
„ Aufsein „ 600 „ „ . . . 130 „ „

Ergebnis.

In allen 3 Fällen von endokriner Fettsucht bestand eine starke Retention, d. h. sowohl pathologische Ausfälle des Kauffmannschen Versuches wie auch der Volhardschen Proben.

Der Ausfall der „Wasserversuche" bei Herzkranken.

Nachdem auf Grund der Prüfungen der Wasserversuche von *Kauffmann* und *Volhard* an gesunden Kindern Richtlinien für den physiologischen Ausfall gewonnen worden waren, wurde die diagnostische Leistungsfähigkeit dieser Methoden an 13 Kindern überprüft, die eine Herzschädigung (Endokarditis, Myokarditis usw.) durchgemacht hatten, *zur Zeit der Untersuchung aber keinerlei Dekompensationserscheinungen und manifeste Ödeme mehr zeigten.*

Kauffmann berichtet über den Ausfall seines Wasserversuches bei Herzkranken folgendes:

„1. Bei Kranken mit kardialen Ödemen stärkeren Grades bleibt die Hochlagerung der Beine ohne Wirkung auf die Urinmenge."

„2. Herzkranke mit manifesten Ödemen geringeren Grades können Vermehrung der Urinmenge zeigen, vorausgesetzt, daß sie sich nicht im Stadium der Flüssigkeitsausschwemmung befinden."

„3. Herzkranke ohne offensichtliche Ödeme, bei denen man aber aus dem klinischen Untersuchungsbefund (Stauungsleber) auf latente Ödeme schließen kann, reagieren auf Hochlagerung der Beine mit Vermehrung der Urinmenge. Doch fällt auch bei dieser Gruppe der Versuch in der Regel negativ aus, wenn der Kranke untersucht wird in einem Stadium, wo er die Ödeme ausschwemmt.“

„4. Manche Herzkranke, die in der Ruhe anscheinend völlig kompensiert, bei denen Stauungserscheinungen nicht nachweisbar sind, scheiden ebenfalls nach Hochlagerung der Beine vermehrte Urinmengen aus.“

Nach *Kauffmann* stellt dieser Wasserversuch ein schonendes Verfahren dar, welches auch dann ohne weiteres angewandt werden kann, wo das Herz des Patienten der größten Schonung bedarf.

Da demnach nur bei den unter 3 und 4 genannten Herzkranken mit einem positiven Ausfall der „Wasserversuche“ gerechnet werden kann, wurden unsere Fälle nach diesen Gesichtspunkten ausgewählt. Der diagnostische Wert der „Wasserversuche“ besteht ja gerade darin, latente Ödeme zu erkennen. Die einzelnen Daten und die Ergebnisse der Prüfungen sind aus Tab. 4 zu ersehen.

Der Kauffmannsche Versuch zeigt in 4 Fällen (1, 2, 3, 12) latente Ödeme an, wenn wir die oben festgestellten (S. 623) für das Kindesalter maßgebenden Richtlinien zugrunde legen.

Bei der *Volhardschen Prüfung im Liegen* waren nur in 2 Fällen (1 und 12) pathologische Ausscheidungsverhältnisse festzustellen, während die gleiche Prüfung *im Aufsein* nach den obengenannten Richtlinien in 7 Fällen (1, 2, 3, 4, 10, 12 und 13) auf latente Ödeme schließen ließ.

Bei sämtlichen Fällen, die einen pathologischen Ausfall der *Kauffmann*schen Prüfung hatten, erwies sich auch die *Volhard*sche Prüfung im Aufsein als positiv. Diese war aber in 3 weiteren Fällen positiv, in denen beim *Kauffmann*schen Versuch normale Ausscheidungsverhältnisse beobachtet wurden.

Die Volhardsche Prüfung im Aufsein muß bei Kindern als die empfindlichste Untersuchungsmethode zur Feststellung latenter Ödeme angesehen werden.

Andererseits muß zugegeben werden, daß die *Kauffmann*sche Prüfung im Kindesalter leichter anwendbar ist. Sie hat weiter den Vorteil, daß sie im Liegen durchgeführt wird, so daß Schädigungen durch zu starke Belastung des Kreislaufes wie beim *Volhard*schen Wasserstoß im Aufsein nicht zu erwarten sind. Ein Nachteil bei der *Volhard*schen Prüfung ist darin zu sehen, daß es nicht immer leicht gelingt, den Kindern die erforderliche Flüssigkeitsmenge innerhalb kurzer Zeit beizubringen. Dennoch sollte diese Prüfung im gegebenen Falle nicht vernachlässigt werden. Der *Volhard*sche Wasserstoß im Liegen erübrigt sich allerdings, da er im Aufsein wesentlich feinere Ausschläge gibt.

Tabelle 4. *Herzschädigungen.*

Fall	Name	Alter i. Jahr.	Klinische Diagnose	Klinischer Herzbefund		*Kauffmann*scher Wasserversuch in ccm			*Volhard*scher Wasserstoß in ccm		
				auf der Höhe der Erkrankung	z. Zeit des Wasservers.	Horiz. Ruhel.	Quincke Lage	Differenz	Trinkmenge	im Liegen	im Aufsein
1	Sch., Karl	10	Extrasystolie (atrioventr. nach Diphtherie)	Bigeminustyp, durch eine Digitalis- und Chinintherapie in Trigeminustyp übergeführt	Keine Änderung	52½	278	*225½*	800	*360*	*210*
2	T., Lore	13	Scharlach	Kreislauf war bisweilen so schlecht, daß er unterstützt werden mußte. Syst. Geräusch über dem ganzen Herzen. Puls unregelmäßig	o. B.	176	305	*129*	600	760	*360*
3	F., Ferdinand	8	Postdiphtherische Myokarditis	Syst. Geräusch über allen Ostien. P. II, leichte Verbreiterung des Herzens nach beiden Seiten	o. B.	65	320	*255*	800	1090	*370*
4	K., Ilse	6	Endocarditis rheumatica	Deutlich. syst. Geräusch besonders üb. d. Basis. Puls unregelmäßig	o. B.	184	147	— 37	600	510	*79*
5	B., Elisabeth	11	Endocarditis rheumatica	Syst. Geräusch über Spitze und Pulmonalis	o. B.	165	198	33	600	720	410
6	S., Maria	8	Endocarditis rheumatica	Syst. Geräusch über der Spitze und dem 5. Punkt. 2. Ton über allen Ostien gespalten und akzentuiert, besonders über der Aorta. Puls unregelmäßig	o. B.	185	150	— 35	800	1030	812
7	H., Werner	11	Postdiphtherische Myokarditis	Syst. Geräusch über der Spitze. Puls irregulär	o. B.	116	132	16	600	800	630
8	M., Frieda	10	Postdiphtherische Myokarditis	Leises syst. Geräusch über der Spitze	o. B.	175	200	25	800	970	948
9	K., Käthe	6	Postdiphtherische Myokarditis	Kreislauf sehr schlecht. Puls irregulär	o. B.	172	145	— 27	400	490	500
10	B., Franziska	8	Postdiphtherische Myokarditis	Syst. Geräusch über allen Ostien. Verbreiterung nach beiden Seiten. Puls unregelmäßig	o. B.	202	185	— 17	600	750	450
11	B., Grete	11	Endocarditis rheumatica	Syst. Geräusch über der Spitze. P. II. Puls leicht unregelmäßig	o. B.	114	185	71	400	400	530
12	H., Frieda	12	Postdiphtherische Myokarditis	Respirator. Arrhythmie. 1. Ton bisweilen verwaschen. P. II	o. B.	89	218	*129*	800	*678*	*520*

Aus diesen Gründen wird empfohlen, bei der Feststellung von latenten Ödemen folgendermaßen vorzugehen.

Zuerst wird der *Kauffmann*sche Wasserversuch durchgeführt. Bei seinem negativen Ausfall folgt am nächsten Tage der *Volhard*sche Wasserstoß im Aufsein. Geht man auf diese Weise vor, dann ist der größte Teil der Fälle mit latenten Ödemen schon mit der *Kauffmann*schen Methode erkennbar. Bei den anderen werden die Nachteile der *Volhard*schen Prüfung durch den Vorteil der größten Empfindlichkeit ausgeglichen.

Es soll besonders betont werden, daß diese „Wasserversuche“ nur bei solchen Kindern angestellt wurden, die klinisch keinerlei Kreislaufstörungen mehr zeigten, und bei denen die Frage zu entscheiden war, ob noch strenge Bettruhe indiziert ist. Einige dieser Fälle sollten bereits in den folgenden Tagen zur Entlassung kommen, bei denen aber dann in Anbetracht der positiven Ausfälle der „Wasserversuche“ strenge Bettruhe angeordnet werden mußte.

Der praktische Wert der „Wasserversuche“ ist gerade darin zu sehen, daß sie *als Grundlage für unser therapeutisches Handeln bei Herzrekonvaleszenten verwendet werden können, insbesondere, um die Frage zu entscheiden, ob man die Kranken aufstehen lassen kann oder nicht.*

Zusammenfassung.

An 89 herz- und nierengesunden Kindern wurden zur Beurteilung des physiologischen Ausfalles der „Wasserversuche“ folgende Richtlinien ermittelt.

1. Beim *Kauffmann*schen Versuch darf die stündliche Durchschnittsausscheidung nach Hochlagerung der Beine die der Flachlage nicht um 100 ccm überschreiten.

2. Beim *Volhard*schen Wasserstoß (sowohl im Liegen wie im Aufsein) muß die Trinkmenge nach 4 Stunden bis auf 100 ccm — im Präpubertätsalter (9—14 Jahre) bis auf 200 ccm — wieder ausgeschieden sein.

Innersekretorische Störungen (Pubertätsstörungen, endokrine Fettsucht usw.) können die Beurteilung des Wasserversuches erschweren.

Unter 13 Kindern mit Herzschädigungen, die klinisch keine Funktionsstörungen mehr zeigten, wurden bei 7 mittels des „Wasserversuches“ noch latente Ödeme nachgewiesen.

Der *Kauffmann*sche Wasserversuch und der *Volhard*sche Wasserstoß im Aufsein eignen sich auch im Kindesalter zur Herzfunktionsprüfung; sie sind für die Erkennung latenter Ödeme wertvoll.

Literaturverzeichnis.

Böttner, A., Über eine neue, einfache Herzmuskelfunktionsprüfung, besonders zur Erkennung der Anfangsstadien von Herzmuskelschwäche. Klin. Wschr.

1928 II, Nr. 7, 1911. — *Famulari*, zit. von *Ferdinand Lebermann*. Erg. inn. Med. **38**, 416 (1930). — *Groedel, Fr.*, u. *G. Hubert*, Der Einfluß der kardialen und innersekretorischen Komponente beim Ausfall des Wasserversuches. Z. klin. Med. **99**, 486 (1924). — *Heilig, Robert*, Menstruationsstudien. II. Wasser- und Kochsalzhaushalt. Klin. Wschr. **3**, 1117 (1924). — *Kauffmann, Friedrich*, Über Diureseversuch unter Hochlagerung der Beine und seine diagnostische Bedeutung. Berl. klin. Wschr. **1921 II**, 1246 — Zur Diagnose des latenten Ödems. Arch. klin. Med. **137**, 69 (1921). — *Külbs, F.*, in Mohr-Stähelin, Handbuch der inneren Medizin. **2**, 119, 1249. Berlin 1914. — *Lebermann, Ferdinand*, Der Wasserversuch und seine klinische Bedeutung. Erg. inn. Med. **38**, 355 (1930) — Hypophyse und Wasserdiurese (eine Studie am Menschen). Z. exper. Med. **61**, 228 (1928). — *Oehme, Kurt*, Über den Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **2**, 1 (1923). — *Seyderhelm* u. *Goldberg*, Über orthostatische Wasserretention. Dtsch. med. Wschr. **1926 II**, 1294. — *von den Velden, R.*, Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen. Berl. klin. Wschr. **1923 II**, 2083. — *Volhard, F.*, Der Wasser- und Konzentrationsversuch. Handbuch der inneren Medizin. **3**, 1198 (1918).

Düsseldorf, Akademische Kinderklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Undulierendes Fieber bei Lymphogranulomatose im Kindesalter.

Von

Max Meyer.

Mit 1 Textabbildung.

Beobachtungen über das Verhalten des Fiebers bei Lymphogranulomatose lassen erkennen, daß in den meisten Fällen der Temperaturverlauf nicht einheitlich ist. Sehr häufig ist während der ganzen Krankheit keinerlei Abweichung von der Norm zu finden, in einzelnen Fällen beobachten wir intermittierendes Fieber, in anderen herrscht der Typus der Kontinua vor. Sehr häufig ist die Temperatur während langer Zeit normal, und in unregelmäßigen Intervallen tritt uncharakteristisches Fieber auf, das dann wieder von Zeiten mit normaler Temperatur abgelöst wird. Als eine besondere Fieberform, die geradezu für die Lymphogranulomatose charakteristisch sein soll, wird in einzelnen Fällen ein Fiebertypus beschrieben, bei dem periodisch ein Wechsel von erhöhter und normaler Temperatur auftritt (periodisches Wechselfieber — undulierendes Fieber). Auf diese typische periodische Verlaufsform machten bereits *Pel* (1885) und *Ebstein* (1887) besonders aufmerksam. Es ist jedoch vorher schon von *Murchison* (1870) ein Fall von Drüsenerkrankung im Kindesalter beobachtet worden, bei dem ein systematischer periodischer Wechsel von fieberhaften und fieberfreien Zeiten auftrat. Auch *Gowers* (1879) erwähnte diesen Fiebertypus und nannte ihn „Alternating pyrexia".

Pel beschrieb bei einem Erwachsenen starke Vergrößerung der Milz, der retroperitonealen, mesenterialen Lymphdrüsen und der Drüsen am Lungenhilus unter der Diagnose: „Pseudoleucaemia".

Während der Krankheit, die mit Ermüdung und Durchfällen begann und zu starker Milzschwellung führte, beobachtete man 5 Fieberperioden, die 3—28 Tage dauerten und unterbrochen waren von fieberfreien Zeiten von 6—15 Tagen. In den fieberfreien Zeiten erholte sich der Patient, so daß man zeitweise glaubte, er leide an Typhus. Doch wegen der stetig fortschreitenden Anämie und der Milzschwellung, die im Fieberanfall besonders stark war, stellte man die Diagnose: „Erkrankung der blutbereitenden Organe", die durch die Sektion bestätigt wurde. Zu erwähnen ist noch, daß außer einer mäßigen Leukocytose das Blutbild in den letzten Tagen keine Besonderheiten zeigte.

Auch der von *Ebstein* beobachtete Fall verlief ähnlich:

Der 19 Jahre alte Patient erkrankte mit Kopfschmerzen, Leibschmerzen, Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Man beobachtete 10 staffelförmig ansteigende Fieberanfälle von jeweils 13—14tägiger Dauer, denen fieberfreie Zeiten von 10 bis 11 Tagen folgten. Auch hier wurde eine Vergrößerung der Milz besonders im Fieberanfall festgestellt. Das Blutbild war normal. Die Sektion ergab eine Vergrößerung der bronchialen Lymphdrüsen, der Drüsen im vorderen Mediastinum und längs der Wirbelsäule, der Milz und der Leber. Die anatomische Diagnose lautete: „Harte maligne Lymphome".

In der Folgezeit ist eine große Anzahl ähnlicher Krankheitsbilder bei Erwachsenen beschrieben worden, bei denen man diesen typischen periodischen Fieberverlauf feststellte (*Barbrock* 1890, *Blumberg* 1912, *Fischer* 1911, *Glaeser* 1897, *Goldschmidt* 1901, *Hammer* 1894, *Hauser* 1889, *Hirschfeld* 1911, *Hitmair* 1924, *Hohenemser* 1895, *Klein* 1890, *Laache* 1912, *Meyer* 1911, *Naegeli* 1910, *Pel* 1887, *Plehn* 1913, *Puritz* 1891, *Renvers* 1888, *Rosenthal* 1913, *van Scheer* 1889, *Schmidt-Weyland* 1928, *Tschistowitsch* 1907, *Völkers* 1889, *Weis* 1923, *Westphal* 1893, *Ziegler* 1911 u. a.). Obwohl nicht bei allen Fällen die Diagnose „Lymphogranulomatose" gestellt worden ist, glaube ich, daß die Mehrzahl der Fälle zu diesem Krankheitsbilde zu rechnen ist. Ganz abgesehen davon, daß bei vielen Fällen keine Sektion durchgeführt wurde, war auch das histologische Bild der Lymphogranulomatose in der damaligen Zeit durchaus nicht bestimmt abzugrenzen, und so finden wir für dieselben Erkrankungen des Lymphsystems die verschiedensten Bezeichnungen, wie „Pseudoleukämie, Adenie, progressive, multiple Lymphdrüsenhypertrophie, malignes Lymphom, malignes Granulom, Lymphosarkom usw.". Die Tatsache, daß bei allen ähnlichen Fällen der letzten Jahre, die mit periodischem Fieber verliefen, die Diagnose „Lymphogranulomatose" gestellt worden ist, spricht dafür, daß allen älteren Beobachtungen dasselbe Krankheitsbild zugrunde liegt (*Blumberg* 1912, *Hitmair* 1924, *Rosenthal* 1913, *Schmidt-Weyland* 1928, *Weis* 1923).

Während dieser Fiebertypus bei Erwachsenen ziemlich häufig beobachtet und beschrieben wurde, sind in der Literatur verhältnismäßig wenig Fälle bei Kindern bekannt, obwohl die Hodgkinsche Krankheit in diesem Alter gar nicht selten vorkommt. Im folgenden soll eine kurze Analyse der in der uns zugänglichen Literatur beschriebenen Fälle von undulierendem Fieber bei Lymphogranulomatose im Kindesalter gegeben werden. Es handelt sich um 13 Fälle.

Fall 1 (*Murchison* 1870). *Murchison* hat unseres Wissens als erster einen derartigen Fall beschrieben. Ein 4jähriges Mädchen erkrankte mit fieberhaften Attacken, die zunächst aller 4 Wochen auftraten und ungefähr 10 Tage dauerten. Diese Fieberanfälle, die im Verlaufe der Erkrankung an Dauer zunahmen, wurden von Schmerzen in den Beinen und Schwellungen der Lymphdrüsen am Hals, in der Achselhöhle und Leistenbeuge begleitet, die bei jedem Anfall deutlicher wurden. In den fieberfreien Zeiten erholte sich das Kind anfangs schnell. Mit 6 Jahren wurden bei der Krankenhausaufnahme Vergrößerung der Lymphdrüsen auf

beiden Seiten des Halses, oberhalb des Schlüsselbeines, neben der Luftröhre und in beiden Leistenbeugen festgestellt, außerdem eine Vergrößerung der Milz und Leber. Das Kind war sehr anämisch. Im Blutbild waren die Leukocyten nicht vermehrt. In der 1. Woche während des Krankenhausaufenthaltes bestand Fieber, dann sank die Temperatur für 4—5 Tage zur Norm ab und stieg in den letzten Tagen wieder an. Im Verlaufe der Erkrankung klagte das Kind über Atemnot. Das Gesicht war geschwollen, außerdem war Ascites vorhanden. Der Krankheitsverlauf dauerte 2 Jahre, die Patientin war 19 Tage in klinischer Beobachtung.

Die Sektion ergab, außer den klinisch schon festgestellten Drüsenschwellungen, eine Vergrößerung der Larynx-, Oesophagus-, Bronchial-, Mesenterial- und Leberhilusdrüsen. In den verschiedenen Organen wurden kleine Knötchen gefunden, die aus demselben Gewebe wie die vergrößerten Lymphdrüsen bestanden. Die Milz war vergrößert und von harter Konsistenz. Die Schnittfläche war von roter Farbe und zeigte zahlreiche grauweiße Knötchen von Erbsengröße.

Fall 2 (*Rast* 1889). Der 7jährige Junge erkrankte akut mit Fieber und leichten Durchfällen. Die Milz war vergrößert, die Lymphdrüsen auf der linken Halsseite geschwollen. Nach 3tägigem Fieber kehrte die Temperatur zur Norm zurück und blieb für 12 Tage normal. In dieser Zeit ging die Milzschwellung zurück. In der Folgezeit traten 9 Fieberperioden von 6—14tägiger Dauer auf, denen fieberfreie Zeiten folgten. Mit dem 6. periodischen Fieberanstieg wurden Anschwellungen der Lymphdrüsen am Hals, in der Achselhöhle und später auch der Cervical-, Submaxillar- und Inguinaldrüsen bemerkt, die in den folgenden Fieberanfällen stärker wurden. Der Patient wurde im Verlaufe der Erkrankung enorm anämisch. Es traten Ödeme und Ascites auf. Der Exitus trat nach einer Krankheitsdauer von 4 Monaten ein. Der Sektionsbefund ergab eine starke Anämie. Außer den erwähnten Drüsen waren die retroperitonealen Drüsen stark vergrößert. Die Drüsen waren von elastisch-weicher Konsistenz, auf der Schnittfläche rötlichgrau.

Fall 3 (*Westphal* 1893). Ein $1^1/_2$ Jahre alter Knabe erkrankte plötzlich mit beträchtlicher Drüsenanschwellung am Hals und in den Leistenbeugen. Die Milz war stark vergrößert. Während des ganzen Krankheitsverlaufes bestand eine deutlich zunehmende Anämie, keine Vermehrung der Leukocyten. Das Fieber zeigte einen deutlich intermittierenden Verlauf mit staffelförmigem An- und Abstieg der Temperatur. Im Verlaufe der Erkrankung traten Durchfälle, Ödeme, Ascites und Leberschwellung auf, außerdem Petechien in der Haut und Retinalblutungen. Ein Sektionsbericht ist nicht vorhanden.

Fall 4 (*Kissel* 1895). Bei einem 11 Jahre 7 Monate alten Knaben, der mit 15 Monaten eine Malaria hatte, traten plötzlich Fieberanfälle von 5—6tägiger Dauer und 10tägigen Intervallen auf. Während des Fiebers bemerkte man eine Anschwellung der Halsdrüsen, in den fieberfreien Zeiten fühlte der Patient sich gesund. Bei der Krankenhausaufnahme fand man eine Vergrößerung fast aller peripheren Drüsen und der Milz, die bei jedem Anfall zunahm. Die Zahl der Erythrocyten betrug 3975000, die der Leukocyten war nicht vermehrt. Malariaparasiten wurden nicht nachgewiesen. Die klinischc Beobachtung bestätigte die anamnestischen Angaben über die sich jetzt über 10 Tage erstreckenden Fieberperioden mit durchschnittlich 5tägigen fieberfreien Intervallen. Während des Fiebers war der Patient appetitlos und unruhig. Der Tod trat nach einer Krankheitsdauer von 9 Monaten ein. Über eine Sektion wird nichts mitgeteilt.

Fall 5 (*Kissel* 1895). Bei einem 5 Jahre 5 Monate alten Knaben wurde im Alter von $1^1/_2$ Jahren eine Schwellung der rechten Halsseite bemerkt, die sich allmählich vergrößerte. Fieberanfälle wechselten mit fieberfreien Perioden von der Dauer einer Woche. In den fieberfreien Pausen fühlte der Patient sich wohl. Bei der Krankenhausaufnahme fand man auf der rechten Halsseite und in beiden

Achselhöhlen geschwollene Lymphdrüsen, ebenfalls waren Milz und Leber vergrößert. Während der Fieberperioden wurde eine Anschwellung der Halslymphdrüsen beobachtet. Seit 6 Monaten bestand Ikterus, über dem Herzen war ein systolisches Geräusch zu hören. Über den weiteren Verlauf liegt kein Bericht vor.

Fall 6 (*Kissel* 1895). Ein 4jähriger Junge erkrankte mit Ikterus und Vergrößerung der rechten Halsdrüsen, der Milz und der Leber. Das Blutbild zeigte einen normalen Befund. Es wurde periodisch auftretendes Fieber beobachtet mit Wohlbefinden in den fieberfreien Intervallen. Über den weiteren Verlauf ist nichts bekannt.

Fall 7 (*Scheltema* 1899). Ein 11jähriges Mädchen erkrankte vor 3 Jahren mit Fieberanfällen, die anfangs von kurzer, später von längerer Dauer waren und von fieberfreien Zeiten unterbrochen wurden, in denen die Patientin sich vollkommen gesund fühlte. Während der Fieberanfälle traten Gelenkschwellungen mit wechselnder Lokalisation auf. In der klinischen Beobachtung wurde eine Vergrößerung der mesenterialen Lymphdrüsen und eine zunehmende Vergrößerung von Milz und Leber festgestellt. Eine Veränderung des Blutbildes wurde nicht beobachtet. Während der Fieberanfälle, die sich mehrmals wiederholten, klagte die Patientin zeitweise über Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken; in den fieberfreien Zeiten war sie auffallend euphorisch. Eine Laparatomie führte keine Besserung des Allgemeinzustandes herbei. Final trat Ikterus auf. Die Erkrankung erstreckte sich über 3 Jahre. Ein Sektionsbefund liegt nicht vor.

Fall 8 (*Zuppinger* 1907). Bei einem Jungen wurden im Alter von $7^3/_4$ Jahren Schwellung der Submaxillardrüsen, der Drüsen auf beiden Halsseiten, Achselhöhlen, Leistenbeugen und Schlüsselbeingruben beobachtet. Über dem oberen Teil des Brustbeins bestand eine Dämpfung und vermehrte Resistenz. Eine zunehmende Vergrößerung der Milz und Leber wurden festgestellt. Die mehrmals exstirpierten Drüsen zeigten keine tuberkulösen Veränderungen. Die Blutuntersuchung ergab niemals eine nennenswerte Vermehrung der Leukocyten. Anfangs bestand für mehrere Wochen Fieber, dann wechselten aber Perioden wochenlangen Fiebers mit ganz fieberlosen Zeiten ab. Während des Fiebers beobachtete man eine deutliche Größenzunahme der Lymphdrüsen und der Milz und eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens, in den fieberfreien Zeiten eine Besserung der Symptome. Ein systolisches Geräusch war über dem ganzen Herzen zu hören. Im Verlaufe der Erkrankung kamen Stomatitis, Soor, hochgradige Ödeme und allgemeine Kachexie hinzu. Der Exitus trat nach einer Krankheitsdauer von 4 Jahren 7 Monaten auf. Die Sektionsdiagnose lautete „Intumescentia apparatus lymphatici sub forma leucaemiae". Bei der histologischen Untersuchung wurden in den Lymphdrüsen stellenweise Riesenzellen gefunden, die durch die Randständigkeit des Kernes und die Beschaffenheit des Protoplasmas Langhansschen Riesenzellen glichen.

Fall 9 (*Melli* 1909). Der 6jährige Knabe erkrankte mit Schwellung der Milz und der Drüsen am Halse. Während des 6monatigen Krankenhausaufenthaltes wurden mehrere typische Fieberperioden von 17—18tägiger Dauer beobachtet, die mit fieberfreien Zeiten von 4—14 Tagen wechselten. Während der Fieberanfälle nahmen Milz- und Drüsenschwellung zu. Die Dauer der Erkrankung erstreckte sich über $1^1/_2$ Jahre. Ein Sektionsbericht liegt nicht vor.

Fall 10 (*Melland* 1911). *Melland* berichtet über einen Fall von Hodgkinscher Krankheit bei einem Kinde, bei dem 13 Fieberperioden von ungefähr 20tägiger Dauer beobachtet wurden. Über den klinischen Verlauf dieses Falles wird nichts weiteres erwähnt.

Fall 11 (*Schick* 1912). Der 1 Jahr 6 Monate alte Junge erkrankte mit einer Lymphdrüsengeschwulst an der linken Halsseite. Seit dem 2. Lebensjahre war

diese Geschwulst sehr rasch gewachsen. In den Achselhöhlen und Leistenbeugen waren ebenfalls etwas vergrößerte Drüsen palpabel. Die Milz war in den letzten Monaten der Erkrankung deutlich vergrößert. Das Blutbild zeigte eine zunehmende Anämie, anfangs mit Leukocytose, später mit Leukopenie. Die subcutane Tuberkulinreaktion und die WaR. fielen negativ aus. Während der Patient anfangs fieberfrei war, traten im Verlaufe der Erkrankung Fieberperioden mit staffelförmigem An- und Abstieg der Temperatur auf. 13 solcher Fieberattacken von 5—10tägiger Dauer wurden beobachtet, in denen die Lymphdrüsen anschwollen und das Allgemeinbefinden schlecht war. In den fieberfreien Perioden besserte sich dieser Zustand wieder. Unter zunehmender Anämie und Kachexie trat der Tod nach einer Krankheitsdauer von 16 Monaten ein. Die Sektionsdiagnose lautete: „Malignes Granulom der linksseitigen Halslymphdrüsen und der Lymphdrüsen am Milzhilus. Zahlreiche Tumorknoten in der Milz. Hochgradige Anämie."

Fall 12 (*Lorenzini* 1921). Bei einem 10jährigen Jungen traten vor 2 Jahren plötzlich 2 Tage lang Fieber und heftige Schmerzen im Knie auf. Diese Fieberanfälle mit Gelenkschmerzen wiederholten sich in der Folgezeit mehrmals und dauerten 4—5 Tage. Bei der Krankenhausaufnahme waren die Lymphdrüsen in der rechten Supraclaviculargrube, in den Achselhöhlen und in den Leistenbeugen geschwollen, Milz und Leber deutlich vergrößert. Die Zahl der roten Blutkörperchen schwankte zwischen 3648000 und 3222000, die der weißen zwischen 6880 und 17432. Die Tuberkulinreaktion und die WaR. zeigten einen negativen Ausfall. 10 Fieberperioden mit staffelförmigem An- und Abstieg der Temperatur von 6- bis 14tägiger Dauer wurden beobachtet, in denen die Anämie und die Schwellung von Drüsen und Milz zunahmen. Während der Erkrankung traten Hämorrhagien und Nasenbluten auf. Der Exitus trat nach einer Krankheitsdauer von $3^1/_2$ Jahren ein. Von einer Sektion wird nichts erwähnt.

Fall 13 (*Cautley* 1922). Das 8jährige Mädchen erkrankte in ihrem 5. Lebensjahre mit Schwellung der Halsdrüsen, die von Zeit zu Zeit größer wurde. Die mikroskopische Untersuchung einer exstirpierten Drüse ergab die Diagnose „Lymphadenoma". Bei der Krankenhausaufnahme fand man Vergrößerungen der Halsdrüsen, der Milz und der Leber, die in den Fieberperioden beträchtlicher wurden. Das Blutbild zeigte eine starke Anämie. Die Erythrocytenzahl schwankte zwischen 1750000 und 1000000, das Hämoglobin zwischen 29% und 13%, die Zahl der Leukocyten zwischen 5000 und 1700. Die Tuberkulinreaktion und die WaR. waren negativ. Anfangs bestand unregelmäßiges Fieber, dann wurde die Temperatur für eine Woche normal. Hieran schlossen sich Fieberperioden mit treppenförmigem An- und Abstieg von ungefähr 14tägiger Dauer an, denen etwa 8 fieberfreie Tage folgten. Im Verlaufe der Erkrankung traten Hämorrhagien in die Conjunctiven und Nasenbluten auf. Das Kind starb nach einer Krankheitsdauer von ungefähr 3 Jahren. Ein Sektionsbefund liegt nicht vor.

Bemerken möchte ich noch, daß *Cardarelli* (1888) Fälle von Pseudoleukämie bei Kindern beschrieb, die mit in unregelmäßigen Abständen auftretendem Fieber, Kachexie und Milztumor verliefen.

Ferner erwähnte *Cautley* ohne nähere Literaturangabe, daß *Mac Nalty* periodisches Fieber bei einem 3 Monate alten und einem 8 Jahre alten Kinde beobachtete, die anschließend an Hodgkinscher Krankheit erkrankten.

Diesen in der Literatur beschriebenen Fällen soll im folgenden, wegen der Seltenheit des Auftretens von undulierendem Fieber bei

Lymphogranulomatose im Kindesalter, ein weiterer hinzugefügt werden. Die Beobachtung, die ich auf Anregung von Doz. Dr. *A. Hottinger* beschreibe, ist auch deswegen interessant und wertvoll, weil der Patient seit dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen, d. h. seit 5 Jahren, mit kurzen Unterbrechungen in klinischer Behandlung steht, und weil sie aufschlußreiche Einzelheiten bietet.

Fall 14 (eigene Beobachtung). Der am 7. VI. 1923 geborene Junge stammt von gesunden Eltern. Die Familienanamnese zeigt keine Besonderheiten. Lues und Tuberkulose werden negiert. Die Geburt des Kindes verlief normal, das Geburtsgewicht betrug 9 Pfund. Das Kind bekam 6 Wochen Muttermilch, wurde anschließend künstlich ernährt. Mit 14 Monaten lernte es laufen. Mit $^1/_2$ Jahr wurde es wegen Hodenbruches operiert. 1925 erkrankte der Patient mit Mumps, 1926 mit Keuchhusten und 1928 mit Masern. 1924 wird er wegen einer Geschwulst am Kopf operiert (Hämangiom). 1927 bemerken die Eltern, daß der Junge, der sich bis dahin, d. h. bis zum 4. Lebensjahre, ganz normal entwickelt hatte, plötzlich stark abmagert und eine Geschwulst in der rechten Achselhöhle aufweist. Operation am 15. IX. 1927 in der hiesigen Chirurgischen Klinik. Der makroskopische Befund macht eine Lymphogranulomatose wahrscheinlich. Histologischer Befund durch Herrn Prof. Dr. *Huebschmann* (Pathologisches Institut):

Leicht hyperplastischer Lymphknoten, gefäßreich. Im großen und ganzen wird die Hyperplasie bedingt durch eine Vermehrung der gewöhnlichen Zellen. Es finden sich überall, stellenweise sogar sehr reichlich, Eosinophile und in deren Bereich auch vereinzelte große Zellelemente. Auch einige hyaline Balken enthalten reichlich eosinophile Zellen. Die Diagnose einer fertigen Lymphogranulomatose läßt sich aus diesem Befund nicht stellen, doch halte ich diese Veränderungen für verdächtig auf eine beginnende Lymphogranulomatose.

Nach der Entlassung geht es dem Patienten 1 Jahr gut, dann bemerken die Eltern, daß das Drüsenpaket in der rechten Achselhöhle langsam wächst. Das Kind wird außerhalb der Klinik vom Arzt unter der Diagnose „tuberkulöse Lymphdrüsenentzündung" mit Höhensonne und Salbenumschlägen behandelt. Da keine Besserung eintritt, wird der Junge am 29. VII. 1929 der Kinderklinik überwiesen. Da sich für eine Systemerkrankung kein Anhalt findet — das Blutbild ist annähernd normal (siehe Kurve), die WaR. und die Tuberkulinreaktion sind negativ, die Temperatur ist normal —, wird eine unspezifische chronische Erkrankung der Drüsen angenommen und der Patient zur operativen Entfernung des Drüsentumors in die Chirurgische Klinik verlegt. Operation am 9. VIII. 1929, Entfernung aller pathologisch veränderten Drüsen. Die histologische Untersuchung durch Herrn Oberarzt Dr. *Schleussing* (Pathologisches Institut) zeigte:

„An den eingesandten Lymphknoten ist von einer eigentlichen Lymphknotenstruktur fast nichts mehr zu erkennen. Das ganze Gewebe besteht aus kleinzelligen, dunkel färbbaren Zellelementen, die eine ziemlich beträchtliche Gleichheit in Größe und Form erkennen lassen. Der Befund kann nicht als Lymphogranulomatose gedeutet werden.

Nach einem normalen postoperativen Verlauf wird der Patient am 31. VIII. 1929 entlassen.

Im November 1930 bemerken die Eltern wiederum eine Geschwulst, die sich von der rechten Achselhöhle bis zum Schlüsselbein heraufzieht. Im Februar 1931 tritt Schwellung der rechten Halsdrüsen auf, das Kind hat jedoch keine besonderen Beschwerden. Seit dem 10. V. leidet der Junge an Husten, Fieber und an Schmerzen in der rechten Brustseite und wird deshalb wieder in die Chirurgische Klinik eingeliefert am 18. V. 1931. Am 20. V. Excision einer Drüse aus dem Drüsenpaket

über der Clavicula rechts wegen Verdachtes auf Hodgkinsche Krankheit. Im Laufe der Monate Juni und Juli wird der Junge mit Röntgenstrahlen behandelt. Die Tumoren sind bis auf einzelne etwa linsengroße, harte Knötchen in der linken Achselhöhle und Schlüsselbeingrube verschwunden. Der Allgemeinzustand ist sichtlich gebessert. Am 8. VIII. wird der Patient auf Wunsch der Eltern entlassen. Während der ganzen Zeit ist die Temperatur annähernd normal. Am 19. II. 1932 wird das Kind wegen eines Hautausschlages, der sich in der Folge als ausgedehnte Hautdiphtherie herausstellte, in die Hautklinik eingewiesen und von dort am 24. II. zur Infektionsklinik verlegt.

Befund: 8jähriger Junge, unterentwickelt, in mäßigem Ernährungszustand. Matt, Sensorium frei, Muskulatur schwach, Fettpolster gering entwickelt.

Haut: Über den ganzen Körper verteiltes, teils nässendes, teilweise schuppendes, teils eitrig belegtes Exanthem. Die Haut ist stark infiltriert, Membranen sind nicht nachzuweisen.

Kopf: o. B. Kein Klopf- oder Druckschmerz. Schleimhaut an den Wangen entzündlich verändert.

Mundhöhle: Zunge feucht, nicht belegt. Rachenring o. B.

Augen: Rechtes Auge verklebt, eitrig seröser Ausfluß, Conjunctiven besonders am nasalen Teil intensiv gerötet. Am linken Auge ähnlicher, jedoch nicht so ausgesprochener Befund.

Ohren: o. B. Äußerlich vergleiche Haut.

Nase: Muscheln und Septen beiderseits von Borken bedeckt.

Thorax: Harrisonsche Furche. Über den Lungen keine verwertbaren Schallverkürzungen. Auskultatorisch links unten hinten spärliches Giemen. Sonst ohne Besonderheiten.

Herz: Nach links und rechts reichlich 1 Querfinger verbreitert. Aktion sehr unregelmäßig, von der Atmung unabhängige Arrhythmie. Töne leise, rein. 2. Pulmonalton betont.

Abdomen: Bauchdecken weich, kein Druckschmerz. Leber 1 Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel. *Milz nicht vergrößert.*

Drüsen: Keine wesentliche Vergrößerung.

Reflexe: o. B.

Die WaR. und die intracutane Tuberkulindiagnostik bis 1:100 geben keinen Anhaltspunkt für spezifische Erkrankungen.

Unter entsprechender Behandlung heilte die Hautdiphtherie sowie die Blepharoconjunctivitis in verhältnismäßig kurzer Zeit ab. Im weiteren Verlauf trat plötzlich für 7 Tage Fieber auf, dem 6 Tage mit normaler Temperatur und wiederum 7 Fiebertage folgten. Diese Temperaturen konnten zuerst nicht ohne weiteres gedeutet werden. Man dachte an einen grippeähnlichen, retropharyngealen Infekt, man suchte nach Anhaltspunkten für Tuberkulose, man glaubte, besonders als der Fiebertypus deutlich undulierend wurde, an Typhus oder Bangsche Krankheit. Alle diese Krankheiten wurden durch die entsprechenden diagnostischen Untersuchungen ausgeschlossen. Im 1. Lungenröntgenbild vom 5. V. war keinerlei pathologischer Befund. Die Fieberperioden wiederholten sich in der Folgezeit; während der Dauer von 6 Monaten wurden 9 Fieberanfälle beobachtet (siehe Abbildung). Schon bei den ersten Fieberanfällen wurde eine Milzvergrößerung und eine Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes beachtet. Über dem rechten Hilus wurde eine Schallverkürzung festgestellt und in eben diesem Bezirk bronchovesikuläres Atmen ohne Nebengeräusche gehört. Bei der 2. Röntgenaufnahme am 14. VI. fand man eine faustgroße Drüsenschwellung im oberen Mediastinum. Gleichzeitig waren auch eine ganze Reihe von Drüsenschwellungen am Halse,

in der Achselhöhle usw. aufgetreten, so daß man sich zur Probeexstirpation einer Drüse am 16. VI. entschloß.

Die histologische Untersuchung durch Herrn Prof. Dr. *Huebschmann* (Pathologisches Institut) ergab:

„Mikroskopisch zeigt der Lymphknoten neben einigen Indurationen ein recht unregelmäßiges Zellbild: alle Zellarten eines Granulationsgewebes, dazu in unregelmäßiger Verteilung eosinophile Zellen und einige, wenn auch nicht voll ausgebildete Sternbergsche Riesenzellen. Es liegt also eine Lymphogranulomatose vor.“

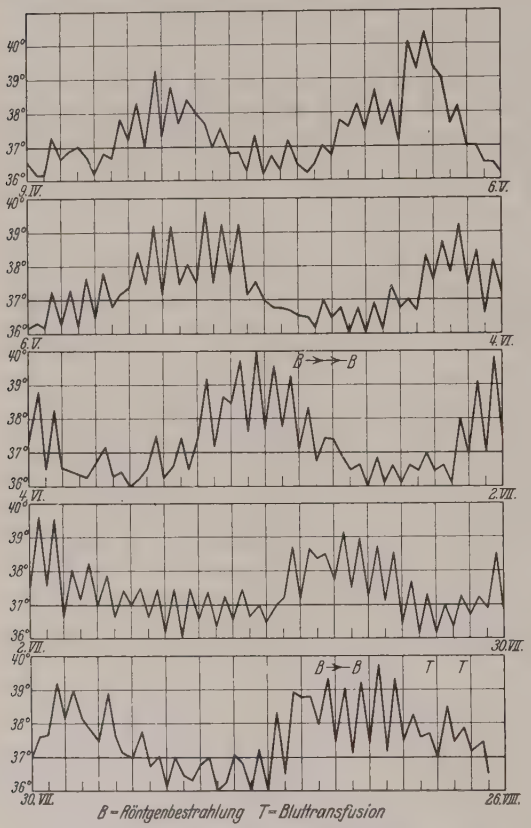


Abb. 1. Undulierendes Fieber bei Lymphogranulomatose. Beobachtungsdauer $4^1/_2$ Monate.

Trotz mehrfacher Behandlung mit Röntgenstrahlen, Arsenkuren (Natrium kakodylicum subcutan) und Bluttransfusionen blieb der Zustand im allgemeinen unverändert. Die Milzgröße schwankte in den einzelnen Fieberperioden, sie war zeitweise 3—4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu tasten. Auch die Leber war vergrößert. Im weiteren Verlaufe wurde eine allmähliche Körpergewichtsabnahme und eine allgemeine Mattigkeit festgestellt. Eine zunehmende Anämie wurde beobachtet. Die Zahl der Leukocyten war nie vermehrt, die Differentialzählung zeigte keinerlei Abweichung von der Norm.

Am 26. VIII. wurde das Kind auf Wunsch der Eltern entlassen.

Die ambulante Beobachtung vom 27. VIII. bis zum 31. XII. lieferte folgendes Bild:

Eine dauernde, allmähliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Fieberperioden von verschieden langer Dauer, eine Zunahme der Drüsenschwellungen, der Leber- und insbesondere der Milzschwellung, außer einer interkurrenten Bronchitis, die leicht überstanden wurde, keine Veränderungen des Lungenbefundes, Gelenkschmerzen, besonders im linken Kniegelenk, so daß jetzt die Prognose völlig infaust erscheint. Auch eine spontane Intermission scheint nicht mehr zu erwarten sein.

Betrachtet man die Fälle im Zusammenhang, so sieht man bei allen beschriebenen Beobachtungen, daß typische Fieberperioden auftraten,

die bei den einzelnen Patienten 5—30 Tage dauerten, und die mit fieberfreien Zeiten von verschieden langer Dauer wechselten. Das undulierende Fieber trat unabhängig vom Alter und von der Krankheitsdauer auf. Selbst bei einem 3 Monate alten Säugling wurde es beobachtet. Die Dauer der Erkrankung schwankte von Fall zu Fall. Die kürzeste Krankheitsdauer war 4 Monate, während der längste Verlauf (bisher über 5 Jahre) bei dem Patienten eigener Beobachtung festgestellt wurde. Immer wurden Vergrößerungen der äußeren Lymphdrüsen, und zwar meistens am Halse, gefunden. Die Milz war stets, die Leber häufig vergrößert. Meist wurde eine zunehmende Anämie, jedoch keine wesentliche Veränderung in der Zahl und bei der Differentialzählung der Leukocyten beobachtet. Zu erwähnen wäre noch, daß bei einigen Patienten Gelenkerscheinungen, bei manchen Ikterus und bei mehreren Blutungen (Epistaxis, Petechien) auftraten. Niemals wurde eine tuberkulöse Veränderung der Lymphdrüsen diagnostiziert. 4mal wurde die Pirquetsche Tuberkulinreaktion angestellt, die jedesmal negativ verlief. Alle Fälle, deren späteres Schicksal verfolgt werden konnte, kamen ad exitum. Die jeweils angewandte Therapie war nutzlos. Auch bei unserem Patienten brachte die Röntgenbestrahlung nur eine vorübergehende Besserung.

Zu klären bliebe noch die Frage nach der Ursache für die Entstehung des undulierenden Fiebers. Das Fieber könnte zustande kommen durch periodischen Zerfall von roten Blutkörperchen. Daß ein solcher Fieber verursacht, ist bewiesen durch experimentelle Arbeiten (*Borchardt* und *Kropp*). Zweifellos findet im Verlaufe der Lymphogranulomatose ein Blutzerfall statt, doch kann man aus den beschriebenen Fällen keinen Zusammenhang zwischen Fieber und Blutzerfall erkennen. Zu diesem Zwecke müßte eine genaue Kontrolle des Blutbildes sowohl während des Fiebers als auch in den fieberfreien Zeiten stattfinden. Außerdem müßten zur Klärung dieser Frage chemische Untersuchungen des Blutes angestellt werden.

Das Fieber könnte ferner durch eine rhythmisch verlaufende Infektionskrankheit, wie bei Malaria, oder auch durch zerfallende Tumormassen entstehen. Diese Fragen sind nur im Zusammenhang mit der bisher umstrittenen Frage der Ätiologie der Lymphogranulomatose überhaupt zu lösen. Natürlich müßten auch hier die Infektionserreger beziehungsweise die bei Zerfall der Tumoren auftretenden Stoffwechselprodukte im Blute nachgewiesen werden.

Die Zusammenstellung der verschiedenen Krankheitssymptome zeigte, daß bei allen Patienten zwar nicht die gleichen, so doch wenigstens ähnliche Krankheitserscheinungen auftraten. Aus der typisch verlaufenden Fieberkurve kann die Diagnose „Lymphogranulomatose" gestellt werden. Die Diagnose ist sicher, wenn außer dem undulierenden

Fieberverlauf eine Veränderung des Lymphsystems festgestellt wird. Es ist zweckmäßig, in Zweifelsfällen Typhus durch die Widal-Reaktion, Malaria durch das Blutbild — Fehlen der Parasiten im Fieberanfall — und durch genaue Anamnese, Bangsche Krankheit durch serologische Untersuchung und Fehlen des Erregers im Blute, Lymphosarkom durch mikroskopische Untersuchung einer exstirpierten Drüse differentialdiagnostisch auszuschließen.

Zusammenfassung.

Es wird der Krankheitsverlauf der Lymphogranulomatose bei einem 9 Jahre alten Jungen beschrieben. Die ersten Erscheinungen traten im Alter von 4 Jahren auf. Während zu Beginn uncharakteristische Symptome und temporäre Drüsenschwellungen vorherrschten, trat im späteren Verlaufe der Krankheit undulierendes Fieber auf. Dieser Fiebertypus ist als spezifisches Symptom aufzufassen. Er wurde bereits häufiger bei Erwachsenen mit Lymphogranulomatose festgestellt. Im Kindesalter scheint er extrem selten zu sein; wir verfügen im ganzen über etwa 14—16 Beobachtungen.

Literaturverzeichnis.

Barbrock, W., Über Pseudoleukämie mit rekurrierendem Fieberverlauf. Inaug.-Diss. Kiel 1890. — *Blumberg, F.*, Über Lymphogranulomatosis Paltauf-Sternberg. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **1912**, 516. — *Borchardt* u. *Tropp*, Experimentelle Studien zur Wirkung der einzelnen Blutbestandteile in der Zirkulation. Z. exper. Med. **62**, 118. — *Cardarelli*, Anaemia splenica infantile. Ref. Dtsch. med. Wschr. **1888**, 995. — *Cautley, E.*, The Pel-Ebstein Type of Hodgkins Disease. Brit. J. Childr. Dis. **1922**. — *Ebstein, W.*, Das chronische Rückfallfieber, eine neue Infektionskrankheit. Berl. klin. Wschr. **1887**, 565, 837. — *Fabian*, Die Lymphogranulomatosis (Paltauf-Sternberg). Zbl. Path. **22**, 145 (1911). — *Fischer*, Bericht über malignes Granulom mit Riesenzellen mit chronisch rekurrierendem Fieber. Münch. med. Wschr. **1911**, 220. — *Glaeser*, Mit rekurrierendem Fieber verlaufende multiple Sarkomatose. Med. allg. Zentralztg **1897**, 601. — *Goldschmidt*, Über einen Fall von Pseudoleukämie mit intermittierendem Fieber und gleichzeitiger Glykosurie. Münch. med. Wschr. **1901**, 1569. — *Gowers, W. R.*, Hodgkins Disease. Reynolds System of Medicine **1879**, 306. — *Hammer*, Primäre sarkomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallfieber. Virchows Arch. **137**, 280 (1894). — *Hanser, A.*, Ein Fall von chronischem Rückfallfieber (Ebstein). Berl. med. Wschr. **1889**, 692. — *Hitmair, Luze Hönlinger*, Über Lymphogranulomatose. Wien. klin. Wschr. **1924**, 159, 190. — *Hirschfeld, H.*, Die Pseudoleukämie. Erg. inn. Med. **7**, 161 (1911). — *Hohenemser, H.*, Chronisches Rückfallfieber bei multipler Sarkombildung. Jb. Hamburg. Krankenanst. **4**, 272 (1893/94). — *Kast, A.*, Über Rückfallfieber bei multipler Sarkombildung und über das Verhalten der Körpertemperatur bei malignen Tumoren. Jb. Hamburg. Krankenanst. **1**, 174 (1889). — *Klein, St.*, Ein Fall von Pseudoleukämie nebst Lebercirrhose mit rekurrierendem Fieberverlauf. Berl. klin. Wschr. **1890**, 712. — *Kissel*, zit. nach *Schick*. — *Laache, S.*, Bericht über 10 Fälle sog. Lymphatischer Pseudoleukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **1912**, 367. — *Lorenzini, A.*, Febbre ondulante (Tipo Cardarelli-Pel-Ebstein) e Limfogranulomatosi. Riv. Clin. pediatr. **1921**, 65. — *Melland, Ch.*, Some con-

ditions associated with en largement of lymphatic Glands. Edinburgh med. J. **6**, 156 (1911). — *Melli*, zit. nach *Lorenzini*. — *Meyer, O.*, Beiträge zur Klinik, Pathogenese und pathologischer Anatomie des malignen Granuloms. Frankf. Z. Path. **8** (1911). — *Murchison, Ch.*, Case of „Lymphadenoma" of the lymphatic System Spleen Liver etc. Trans. pathol. Soc. Lond. **1870**, 372. — *Naegeli*, Behandlung der Pseudoleukämie. Ther. Mh. **1910**, 57. — *Pel, P. K.*, Zur Symptomatologie der sog. Pseudoleukämie. Berl. klin. Wschr. **1885**, 3 — Pseudoleukämie oder chronisches Rückfallfieber? Berl. klin. Wschr. **1887**. — *Plehn, A.*, Einige seltenere Fälle von Erkrankungen der blutbereitenden Organe. Dtsch. med. Wschr. **1913**, 351. — *Puritz*, Über Sarkom mit Rückfallfieber. Virchows Arch. **126** (1891). — *Renvers*, Über Lymphosarkomatose mit rekurrierendem Fieberverlauf. Dtsch. med. Wschr. **1888**, 753. — *Rosenthal*, Über die lavierte Form der Hodgkinschen Krankheit (Lymphogranulomatosis splenomesarica). Berl. klin. Wschr. **1913 II**, 2382. — *van der Scheer, A.*, Een Geval van Pseudoleucaemie met gedeeltelijk recurrend koortstype. Nederl. Tijdschr. Gennesk. **1899**, 42. — *Scheltema, G.*, Een Geval van Pseudoleucaemie, Type Pel, met gewrichtsaandoeningen. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1899**, 503. — *Schick, B.*, Über das maligne Granulom mit rekurrierendem Fieber (Typus Pel-Ebstein). Z. Kinderheilk. **5**, 493 (1913). — *Schmidt-Weyland*, Lymphogranulomatose. Erg. Med. **2** (1928). — *Tschistowitsch*, Über Pseudoleukämie mit periodischem Fieber. Dtsch. med. Wschr. **1907**, 502. — *Völkers*, Über Sarkom mit rekurrierendem Fieber. Berl. med. Wschr. **1889**, 796. — *Weis, W.*, Zur Differentialdiagnose der Hodgkinschen Krankheit. Med. Klin. **1923**, 375. — *Westphal*, Beitrag zur Kenntnis der Pseudoleukämie. Arch. klin. Med. **51**, 106 (1893). — *Ziegler, K.*, Über die Hodgkinsche Krankheit, das maligne Granulom. Berl. klin. Wschr. **1911**, 1917 — Die Hodgkinsche Krankheit. Jena: G. Fischer 1911. — *Zuppinger, K.*, Über die eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **59**, 308 (1907).

Düsseldorf, Kinder- und Infektionsklinik.

(Aus der Kinder- und Infektionsklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Dr. *A. Eckstein.*)

Über einen Fall von Praecositas somo-psycho-genitalis bei einem $7^1/_2$ Jahre alten Mädchen.

Von

Fritz Faßbender.

Mit 2 Textabbildungen.

Die Tatsache, daß kein autoptisch klargestellter Fall des von *Pellizzi* beschriebenen Symptomenkomplexes im Verein mit Epiphysentumor beim weiblichen Geschlechte vorliegt, hat manche Autoren vermuten lassen, daß Tumoren der Glandula pinealis nur beim männlichen Geschlechte eine Makrogenitosomie auslösen. *Askanazy* glaubte sogar in seinen Ausführungen das einseitige Fehlen der Pubertas praecox bei Epiphysentumoren des weiblichen Geschlechtes mit als Argument gegen *Marburgs* Theorie verwenden zu können.

Der Begriff der Makrogenitosomia praecox wurde, wie erwähnt, von *Pellizzi* geprägt. Er verstand darunter eine vorzeitige geschlechtliche Reifung mit überstürztem Körperwachstum. Die Genese dieses interessanten Krankheitsbildes, das auch den Namen Pubertas praecox führt, ist durchaus nicht einheitlich. Es wurde außer bei Neoplasmen der Zirbeldrüse und in einem Falle von Hypoplasie der Zirbeldrüse bei Gewächsen der Nebennierenrinde und bei primären Geschwülsten der Keimdrüsen beobachtet. Daneben gibt es einen primären Hypergenitalismus, beschrieben von *Krabbe* bei einem 10 Monate alten Knaben, und eine isolierte, genitale Frühreife bei Mädchen ohne anatomische Veränderung der Ovarien.

Bevor ich jedoch näher auf die Besprechung der Klinik der Neoplasmen der Zirbeldrüse und der dabei oft gesehenen prämaturen, genitalen, somatischen und psychischen Entwicklung eingehe, möchte ich zur Schilderung unseres Falles, den ich auf Anregung von Doz. Dr. *A. Hottinger* verfolgen konnte, übergehen. Bei einem Mädchen beobachteten wir eine ausgeprägte Makrosomie und geistige Frühreife, während allerdings vorerst nur Ansätze zu einer prämaturen, genitalen Entwicklung vorhanden waren[1].

[1] *Berblinger* legt in seinen neuesten Arbeiten über den Symptomenkomplex der Makrogenitosomie oder Pubertas praecox den Hauptwert auf den eingetretenen Reifegrad der Keimdrüsen, so daß ich in unserem Falle, bei Fehlen der Menstruation, für dieses Krankheitsbild lieber den von *Askanazy* geprägten Ausdruck *Praecositas-somo-psycho-genitalis* verwenden möchte.

Eigene Beobachtung.

Am 20. VII. 1932 wurde die $7^1/_2$jährige Inge N. mit Ruhr und Varicellen in der Infektionsklinik der städtischen Krankenanstalten zu Düsseldorf aufgenommen.

Die *Familienanamnese* ergibt keine Belastung durch Lues oder Tuberkulose. Eine Schwester des Vaters ist geisteskrank gestorben. Die Eltern des Kindes leben und sind gesund.

Eigenanamnese: Das Kind wurde normal geboren mit einem Gewicht von 4250 g und einer Länge von 57 cm. Die Mutter kann nicht genau angeben, ob die Geburt zur rechten Zeit erfolgte. Die Hebamme nahm jedoch, wahrscheinlich wegen der Länge und des hohen Geburtsgewichtes, eine überdurchschnittliche Graviditätsdauer von einem Monat an. Die Dentition fand schon mit $4^1/_2$ Monaten statt; Sprechen lernte das Kind bereits mit 12 Monaten, Gehen jedoch erst mit 2 Jahren. Dabei war das Kind immer ängstlich und unsicher, so daß es noch lange gefahren werden mußte. Später zeigte es dann auf größeren Spaziergängen eine sehr gute Ausdauer. An überstandenen Krankheiten sind Masern und Keuchhusten zu nennen.

Nach Angaben der Mutter besteht schon seit der Geburt ein auffallendes Längenwachstum. Der Kinderwagen war schon mit 4 Monaten viel zu klein und mußte aus diesem Grunde verkauft werden. Im Gegensatz zu dem *frühzeitigen starken Körperwachstum stand die späte motorische Entwicklung des Kindes.* Als Kleinkind richtete es sich wenig auf und war bis ins Schulalter bei seinen Gehversuchen ängstlich und unsicher. Beim Spielen, Nähen und Schreiben fiel später keine wesentliche Ungeschicklichkeit auf. Der Spieltrieb des Kindes war normal. Es beschäftigte sich gerne allein, kam aber mit anderen Kindern gut aus.

Das Temperament der Patientin zeichnet sich durch Neigung zur Bequemlichkeit aus, dabei ist das Kind gutmütig, aber langsam, nie aufgeregt oder eigensinnig. Im Gegensatz zu diesem Temperament ist das *geistige Interesse des Kindes stark entwickelt.* Dementsprechend sind die Leistungen in der Schule durchaus nicht schlecht. Das Kind gehört zur besseren Hälfte der Klasse. Lesen und Schreiben fällt ihm leicht. Es rechnet zwar langsam, aber fehlerfrei. Die Durchschnittsleistungen entsprechen sehr gut — gut.

Seit $1^1/_2$ Jahren, vielleicht auch schon früher (einen genaueren Zeitpunkt kann die Mutter wegen der allmählichen Entwicklung nicht angeben), fällt auf, daß das Kind schielt. Die Lehrerin glaubte damals, der unsichere Gang besonders beim Treppensteigen in der Schule hänge mit dem Schielen zusammen und forderte die Eltern auf, die Patientin zum Augenarzt zu schicken. Dieser wies das Kind an einen Neurologen.

Dem damals konsultierten Nervenarzt fiel das ungewöhnliche Längenwachstum, das fast mongoloid erscheinende Gesicht und der „schleudernde Gang" auf, der ihn an eine nicht näher erklärbare extrapyramidale Störung denken ließ. Damals, im April 1931, wurde auch eine Röntgenplatte des Schädels angefertigt, auf der man angeblich nur eine zu kleine Sella turcica feststellte. Auf der etwas harten Platte wurde der bei dieser Röntgenaufnahme schon vorhandene und später diagnostizierte walnußgroße Schatten in der Epiphysengegend vollkommen übersehen. Auf der etwas schräggetroffenen Profilansicht des Schädels wurde die Sella turcica vom Dorsum sellae und Processus clinoideus anterior teilweise überlagert, was zu der Fehldiagnose einer zu kleinen Hypophyse führte.

Bei der Aufnahme in der Infektionsklinik am 20. VII. 1932 wurde folgender Befund erhoben:

Allgemeinbefinden: Patientin fühlt sich nur leicht erkrankt. Auffallender psychischer Habitus: Kind spricht mit merkwürdig tiefer Stimme, dazu abnorm langsam, gibt klare, wohlüberlegte Antworten, die etwas altklug wirken. Be-

wegungen auffallend langsam. Das Kind schielt (Strabismus divergens), hat einen merkwürdig großen Kopf, breiten, flachen Nasenrücken und auffallend großen Augenabstand. Die Extremitäten sind abnorm lang, dabei gut entwickelt, im Verhältnis dazu ist der Thorax infantil, schmal und mager. Das Becken des Kindes erscheint dagegen sehr gut entwickelt und breit. Die Distantia cristarum beträgt

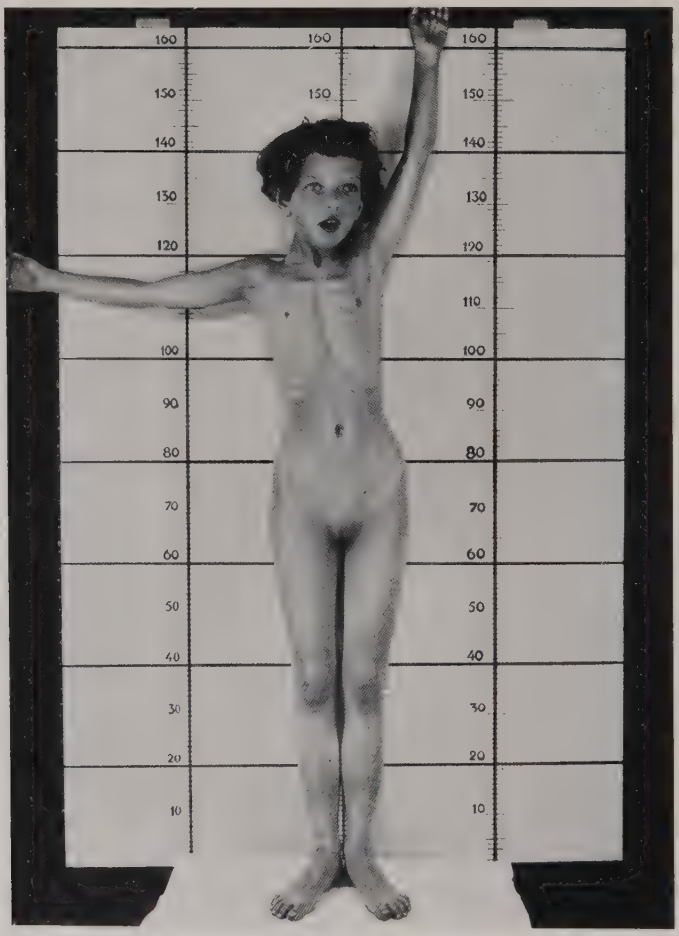


Abb. 1. Inge N., $7^1/_2$ Jahre. Auffallend großer Kopf. Strabismus divergens. Großer Augenabstand. Abnorm lange Extremitäten. Infantiler Thorax. Überproportioniertes Becken.

24 cm. Der ganze Habitus des Kindes erhält dadurch ein typisch weibliches Gepräge, was aus vorstehender Abbildung sehr schön zu ersehen ist (Abb. 1).

Haut: Varicellenausschlag in verschiedenen Stadien.

Kopfumfang: $53^1/_2$ cm. *Brustumfang:* 61 cm.

Schädel. Ohren: Oberflächliche Gehörprüfung: bei Flüsterstimme beiderseits normal; die Uhr wird auf 1 m Abstand gehört. *Augen:* Pupillen reagieren direkt und indirekt auf Konvergenz völlig normal, Augenhintergrund zeigt beiderseits

eine normale Papille und normale Netzhautverhältnisse. *Nase:* o. B. *Mund:* Zunge leicht belegt, trocken, kein Enanthem, Rachen, Gaumenfalten und Tonsillen blaß. Atmung durch die Nase frei. *Zähne:* Vollständiges Gebiß, keine Caries.

Hals: Keine Kieferwinkeldrüsen, keine Struma.

Thorax: Im Verhältnis zum übrigen Körper auffallend schmal, Zwerchfell gut beweglich, überall sonorer Schall, überall normales Vesiculäratmen ohne Nebengeräusche.

Herz: Normal groß, Töne rein, regelmäßig, 2. Pt. leicht klappend, kein Geräusch.

Abdomen: Weich, Milz und Leber nicht vergrößert, Nieren- und Blasengegend normal.

Genitale: Dem Alter entsprechend entwickelt, kein Enanthem der Schleimhaut. Keine sekundären Geschlechtsmerkmale.

Extremitäten: Wohl entwickelt, sehr kräftig. Reflexe: Überall normal auslösbar, Chvostek —, Peroneus —, Sensibilität normal, kein Intentionstremor, Romberg —.

Das *Gewicht* des Kindes entspricht mit 29,7 kg (Sollgewicht 22,2 kg) dem eines *11 Jahre 3 Monate* alten Kindes (nach *v. Pirquet*). Die Körperlänge des Kindes entspricht mit 143 cm (Soll 116 cm) einem *12 Jahre 7 Monate* alten Kind. Die Intelligenz des $7^1/_2$jährigen Kindes entspricht der eines 9jährigen Mädchens (nach *Binet-Simon*). Einzelne Funktionen der Intelligenz entsprechen noch höheren Altersstufen. Gedächtnisfunktion und Kritik erreichen die eines Kindes von 11—12 Jahren.

Im *Blutbilde* ist eine Lymphocytose von 60% nachzuweisen. Sonst normale Verhältnisse.

Tuberkulin —. *WaR.* im Blut —.

Urin: o. B., Trinkmengen sind normal, etwa 1 l pro die. Ausscheidung normal, etwa $^3/_4$—$^4/_5$ der Trinkmenge. Die Konzentration, einmal untersucht, betrug 1030.

Verlauf. 5. VIII. 1932 *Lumbalpunktion:* Anfangsdruck 5—6 cm H_2O. Nach Ablassen von 6—8 ccm klaren Liquors beträgt der Enddruck 0—1 cm H_2O. Reaktion von *Nonne-Apelt* und *Pandy* negativ. Zellzahl 11/3 Zellen. WaR. des Liquors negativ. Goldsol normal.

Das Verhalten des Kindes ist sehr amüsant: altklug, gutherzig, zu Spaß aufgelegt, ist das Kind voller Phantasie. Es zeichnet sehr lustig: Wirbelstürme über Afrika, der Arzt mit der großen Nase usw. Zu der gutentwickelten Intelligenz steht in groteskem Gegensatz die langsame Motorik, die ungeschickte Art zuzupacken, wobei nie etwas von pathologischen Reflexen gefunden wird. Keine Ataxie! Zeigeversuch und Knie-Hackenversuch normal. Keine Athetose, keine Adiadochokinese, kein Intentionstremor! Bemerkenswert ist nur das ängstliche und vorsichtige Verhalten, wenn das Kind auf einen Stuhl steigen soll. Es kontrolliert sozusagen alle seine Bewegungen mit den Augen.

Der Augenhintergrund und Augenoptik zeigen bei nochmaliger Kontrolle völlig normale Verhältnisse. *Der Strabismus divergens könnte jedoch nach Aussagen des untersuchenden Augenarztes zentral bedingt sein* (Epiphysen—Vierhügelgegend).

Die Röntgenaufnahmen lassen das Skelet, beurteilt an einer *Handaufnahme*, als dem Alter entsprechend entwickelt erscheinen (Knochenkern des Os pisiforme noch nicht vorhanden).

Die *Frontalaufnahme* des Schädels zeigt fehlende Stirnhöhlen, große Oberkieferhöhlen, normale Nähte, normale Felsenbeinstruktur. Geringe Impressiones digitatae, keine Zeichen von erhöhtem Hirndruck oder Akromegalie. Auf der *Profilaufnahme* sieht man 3 cm über dem Felsenbein einen walnußgroßen, weichen

Schatten von Bohnen- oder Nierenform mit nach unten zeigender Einkerbung. In seinem Innern erkennt man deutlich 5—6 ungleich große, scharf begrenzte, intensive Kalkschatten, die keine bestimmte Form und Anordnung zeigen. Der Flächeninhalt der Sella turcica entspricht mit 75 qmm ungefähr der Norm (normal 60—70 qmm). Die Schädelkapsel ist etwas dick, an einigen Stellen bis zu $1^1/_2$ cm. Die Keilbeinhöhle ist eben nachzuweisen, Porus acusticus nicht erweitert, Impressiones digitatae sind an der Stirngegend angedeutet. Die Diploevenenzeichnung ist etwas vermehrt (vgl. Abb. 2).

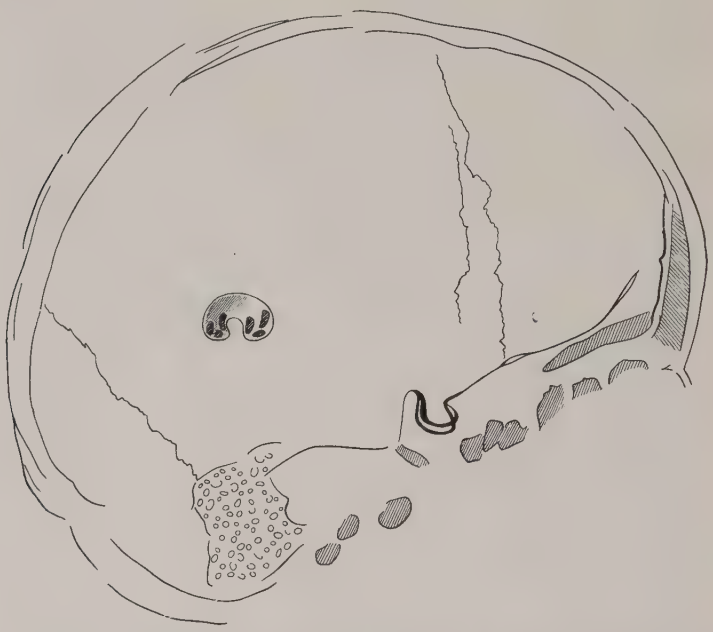


Abb. 2. Inge N., $7^1/_2$ Jahre. Pause der Profilaufnahme des Schädels. Normale Sella turica. Keine Zeichen von Hirndruck. In der Epiphysengegend walnußgroßer, nierenförmiger Tumorschatten (wahrscheinlich Teratom).

Nach glatter Heilung von Ruhr und Varicellen wurde die Patientin am 6. VIII. 1932 entlassen mit der Vermutungsdiagnose: Praecositas psycho-somo-genitalis.

Bei einer *Nachuntersuchung* am 18. X. 1932 wurde als neuer Befund eine zwar geringe, aber deutlich sichtbare Schambehaarung, beschränkt auf die Labia maiora, festgestellt. Die Crines pubis waren noch kurz und spärlich, aber ziemlich dunkel.

Auch diesmal fiel wiederum das geistige Interesse und altkluge Benehmen des Kindes auf, mit der es sich an der Unterhaltung beteiligt und alle Maßnahmen, die an ihm ausgeübt werden, erklärt haben will.

Die anthropologische Messung ergab folgenden Befund (in Klammern beigefügt sind die Maße eines mittelmäßig entwickelten, gleichaltrigen Mädchens):

Körpergröße (seit dem 27. VII. 1932 [Größe 143 cm], also in stark $2^1/_2$ Monaten, betrug die Größenzunahme 4 cm, was ungefähr das 3—4fache des normalen Wachstums ausmachen dürfte)	147,0 cm	(121,0 cm)
Körpergewicht (seit dem 27. VII. 1932 Zunahme um 3,2 kg)	32,9 kg	(29,2 kg)
Stammlänge (Sitzhöhe über dem Boden)	75,0 cm	(62,0 cm)
Höhe des oberen Brustbeinrandes über dem Boden	119,0 „	(98,5 „)
Höhe des oberen Symphysenrandes über dem Boden	74,0 „	(60,0 „)
Schulterbreite	30,0 „	(25,1 „)
Distantia cristarum	24,0 „	(18,5 „)
Mamillardistanz	14,0 „	(12,5 „)
Brustumfang	61,0 „	(54,0 „)
Horizontalumfang des Kopfes	54,0 „	(50,0 „)
Größter Oberarmumfang	20,0 „	(15,5 „)
Größter Unterarmumfang	19,0 „	(16,0 „)
Kleinster Unterarmumfang	14,0 „	(11,7 „)
Größter Umfang des Oberschenkels	41,0 „	(32,0 „)
Wadenumfang	29,0 „	(23,8 „)
Höhe des oberen Brustbeinrandes bis Nabel	31,5 „	(28,0 „)
Höhe der Nabelmitte bis oberer Symphysenrand	12,5 „	(12,0 „)
Armlänge (Akromionrand bis Spitze des mittleren Fingers)	62,0 „	(49,5 „)
Beinlänge (oberer Trochanterrand bis Fußboden)	76,0 „	(63,0 „)
Handlänge (von der Mitte der Verbindungslinie der beiden Processus styloidei bis Spitze des Mittelfingers)	15,5 „	(14,0 „)
Fußlänge (von dem am meisten nach hinten vorspringenden Punkte der Ferse bis zur Spitze der vorspringenden Zehe)	22,5 „	(19,7 „)
Größte Kopflänge (= gradlinige Entfernung von der Glabella bis zum Opistocranium)	18,0 „	(17,2 „)
Unterkieferwinkelbreite	11,5 „	(8,2 „)
Jochbeinbreite	13,0 „	(9,6 „)

Epikrise: Zusammenfassend ist hervorzuheben: auffälliges Massen- und Längenwachstum von Kopf, Extremitäten und Becken bei einem $7^1/_2$jährigen Mädchen, Beginn einer Pubertas praecox bei abnormer, ums 3—4fache vermehrter Wachstumszunahme.

Der auf der Röntgenaufnahme des Schädels gefundene Zirbeltumor (Teratom?) mußte natürlich bei dem abnormen Größenwachstum in Kombination mit der geistigen und sich einstellenden genitalen Frühreife an eine Pubertas praecox, oder besser, da noch keine Reife der Geschlechtsdrüsen vorlag, an eine Praecositas somo-psycho-genitalis (*Askanazy*) pinealer Genese denken lassen. Dafür, daß der Tumor als der Zirbel zugehörig erkannt werden mußte, sprach die Tatsache, daß kalkhaltige Geschwülste mit Vorliebe an solchen Stellen aufzutreten pflegen, die unter normalen Verhältnissen schon Kalk, den sog. Hirnsand, enthalten; das sind vor allem die Zirbeldrüse und die Plexus chorioidei. In unserem Falle entspricht der walnußgroße Schatten im Höhenverhältnis genau der von *Schüller* (1914) angegebenen Lage, während derselbe infolge der etwas schräg aufgenommenen Profilansicht etwas nach hinten disloziert erscheint.

Die besondere Art und Topographie des Schattens lassen kaum einen Zweifel daran aufkommen, daß es sich um einen Tumor der Glandula pinealis handelt, zumal auch die später noch zu besprechenden spezifischen Zirbelsymptome der Makrogenitosomie und Andeutungen von Herdsymptomen, die man bei Neoplasmen des Conarium sieht, zur Beobachtung kamen.

Wenn man auch alle theoretischen Möglichkeiten in Erwägung zieht, die unter Umständen einen Kalkschatten im Inneren des Gehirns verursachen, so können encephalitische Herde und Blutungsherde nach Traumen sofort ausgeschlossen werden, da in der Anamnese kein Anhaltspunkt vorhanden ist. Verkalkte Tuberkel waren durch den negativen Ausfall der Tuberkulinreaktion ausgeschlossen.

Die Form des Schattens, der verhältnismäßig scharfe Konturen zeigt, mit den 5—6 größeren, intensiven, scharf umgrenzten Kalkschatten spricht unbedingt dafür, daß es sich um ein Teratom, vielleicht auch teratoide Cyste handelt, mit eingesprengten Knochenkernen oder verkalkten Knorpelanlagen, die fast in den meisten autoptisch festgestellten Teratomen der Zirbeldrüse nachgewiesen werden konnten. Eine folgende Tabelle zeigt auch, daß das Teratom bzw. Teratoid unter den Geschwulstformen der Zirbeldrüse im jugendlichen Alter die weitaus häufigste Geschwulstform der Glandula pinealis darstellt. Eventuelle Verkalkungen in Psammomen, Endotheliomen, Gliomen und Sarkomen dürften auch deshalb ausgeschlossen werden, weil die Kalkablagerung den Tumor dann wohl diffuser durchsetzen würden, wenigstens nicht in so vereinzelten circumscripten und größeren intensiven Schatten wie im vorliegenden Fall (vgl. Abb. 2).

Im folgenden möchte ich die einschlägigen Fälle von Zirbeltumoren im jugendlichen Alter bis zu 16 Jahren, soweit sie mir in der Literatur bekannt geworden und autoptisch sichergestellt sind, in tabellarischer Zusammenstellung kurz aufführen (Tab. 1).

Es handelt sich um 38 Fälle.

Nicht erwähnt sind die 2 Fälle von *Pellizzi*, da keine Angaben über die Natur der Zirbeltumoren vorlagen.

Auf dieser Tabelle sieht man, daß *Teratome* bzw. *teratoide Neubildungen mit weitaus mehr als die Hälfte der Fälle das Hauptkontigent der Zirbelneoplasmen im jugendlichen Alter bilden.* Wie aus der Tabelle weiter hervorgeht, treten in diesem Alter in ungefähr 50% deutliche Zeichen von Praecositas psycho-somo-genitalis auf. Doch, dies sei schon jetzt erwähnt, liegen diesen Verhältnissen nicht ausschließlich Teratome der Zirbel zugrunde.

Weibliche Fälle waren nur 5mal unter 38 Patienten vertreten, machen also rund $^1/_8$ der Gesamtzahl aus. Einen noch kleineren Prozentsatz von 8,5% findet *Berblinger* bei der Zusammenstellung sämtlicher histolo-

Tabelle 1.

Autor	Alter (Jahre)	Geschlecht	Bemerkenswerte klinische Erscheinungen der Frühreife	Größe des Tumors	Tumor
Weigert (1875)	14	♂	—	Apfel-walnußgroß	Teratom
Malkson (1879)	16	♂	—	5,8 bis 4,7 bis 3 cm	Chondrocystsarkom
Coats (1887)	13	♂	—	$1^1/_8$ bis $1^3/_8$ bis $1^1/_4$ inch.[1]	Adenoidchondroidsarkom
Lauderer (1889)	12	♂	—	2,5 bis 3,5 bis 2,5 cm	Teratom
Renner (1892)	13	♂	—	Walnußgroß	Gliosarkom
Putzeit (1896)	$7^3/_4$	♂	Reichliche Entwicklung der Pubes, kräftig. Körperbau	Kleinapfelgroß	Teratom
Rösslin (1896)	9	♂	—	Walnußgroß	Spindelzellensarkom
Pestreich u. *Slavyk* (1899)	4	♂	Körperlänge und Gewicht entsprechen einem Kinde von 7—8 Jahren. Penis ist abnorm groß, Schamhaare vorhanden, Mammae hypertrophisch, aus ihnen läßt sich Colostrum ausdrücken	Kleinapfelgroß	(Psammosarkom) *Askanazy* konnte bei der Nachuntersuchung der Präparate einwandfrei ein *Teratom* feststellen
Yle (1899)	6	♂	Penis groß wie bei einem 17jährigen Jüngling, Schamhaare, exzessive Masturbation	1 inch.	(Alveolarsarkom) von *Askanazy* umgedeutet zu *Teratom*
Lawrence (1899)	16	♂	—	1,4—0,7 cm	Gliomatöse Neubildung
Neumann, M. (1901)	11	♂	—	Walnußgroß	Rundzellensarkom
Marburg (1908)	9	♀	Starke Adipositas	—	„Zusammengesetzte Geschwulst“
Frankl-Hochwart (1909)	$5^1/_2$	♂	Längenwachstum, geistige Frühreife, Scham- und Körperbehaarung, starke Entwicklung des Penis, Erektionen, Mutation der Stimme	5,25—2,9 cm	Teratom
Oppenheimer (1910)	10	♂	—	Walnußgroß	Trotz Befundes einzelner embryonaler quergestreifter Muskelfasern als „Neuroglioma ependymale“ bezeichnet
Raymond und *Claude* (1910)	10	♂	Großer Schädel, Adipositas, geistige Frühreife, Schamhaare, Bartflaum, Genitalien jedoch klein	4 cm	Neurogliom mit Cysten
Williamson (1910)	14	♀	—	Hühnereigroß	Spindelzellensarkom

[1] 1 inch. = englischer Zoll = 2,54 cm.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Autor	Alter (Jahre)	Geschlecht	Bemerkenswerte klinische Erscheinungen von Frühreife	Größe des Tumors	Tumor
Bailly-Jeliffe (1911)	12	—	Für sein Alter sehr groß und dick, Behaarung des Kinns, keine Schambehaarung, Mutation der Stimme	$1^1/_2$ inch.	*Teratom* intra vit als Schatten der Röntgenpla gesehen
Takeya (1913)	16	♂	Abnormes Längenwachstum, Schamhaare, Hypertrichose, großer Penis, Frühreife der Intelligenz und des Geschlechtstriebes	Hühnereigroß	Teratom
Hymans, van Hasselt, van den Bergh (1913)	9	♂	Knabe ist stark entwickelt, Mutation der Stimme, Genitalorgane entsprech. einem 18jährigen Mann, Schambehaarung	—	Teratom
Odermatt (1915)	10	♂	Überentwicklung des ganzen Körpers, mit 7 Jahren schon Schamhaare und Erektionen, Mutation der Stimme, geistige Frühreife	3 bis 2,4 bis 2,7 cm	Teratom
Boehm (1917)	$9^1/_4$	♂	Körperwuchs macht den Eindruck eines 16jähr. Jünglings, stärkeres Fettpolster, Penis wie bei Erwachsenen, Erektionen, Scham- und Achselbehaarung, geistige Frühreife	Hühnereigroß	Teratom
Meyer, O. (1918)	11	♂	Übernormale Größe, Scham- und Achselbehaarung	—	Teratom
Skoog (1918)	9	♂	Prämature Genitalentwicklung, Genitalien so groß wie bei einem 16jährigen, Eintreten der Geschlechtfunktion	—	Tumor klassifizi als „compound neal type“
Frank-Huebschmann (1920)	11	♂	Seit 4 Monaten psychische Veränderung, starke Zunahme d. Körpergewichtes, Mutation d. Stimme, Penis und Testikel außergewöhnlich groß, Behaarung der unteren Extremitäten	—	Kleinzelliger, e thelialer Tumo
Luce (1921)	9	♀	—	Größe einer großen Pflaume	*Teratom* intra vit röntgenolog. fe gestellt

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Autor	Alter (Jahre)	Geschlecht	Bemerkenswerte klinische Erscheinungen der Frühreife	Größe des Tumors	Tumor
Giebel (1921)	15	♂	—	Walnußgroß	Dermoid
Klapproth (1921)	$15^1/_2$	♂	Infantiler Habitus, Hypoplasie d. Hoden, Achsel- und Schamgegend haarlos, Adipositas	—	Teratom + Adenom
Lereboullet, Maillet u. *Brizard* (1921)	12	♂	Scham- und Achselhaare, Genitalentwicklung wie beim Erwachsenen, Mutation der Stimme	—	Teratom
Johan (1923)	7	♂	Entwicklung entsprechend einem 10—12jähr. Knaben, Penis 8 cm, Hoden mandelgroß, Haarbildung am Mons pubis, Onanie ohne Ejaculation	—	Autor leitet den Tumor von den Pinealzellen ab
Horrax u. *Bailey* (1925)	6	♂	128 cm groß (normal 112 cm)	—	Spongioblastisches Pinealom
Horrax u. *Bailey* (1925)	12	♂	Athletisch gebaut, 160 cm groß, Gewichtszunahme von 18 kg innerhalb eines Jahres, geistige Frühreife, völlige Ausbildung der sek. Geschlechtsmerkmale, Hypertrichose	2,5 cm	Koätanes Pinealom mit Metastase im 3. Ventrikel
Horrax u. *Bailey* (1925)	10	♀	—	—	Spongioblastisches Pinealom
Horrax u. *Bailey* (1925)	3	♂	Frühe, überstürzte somatische und geistige Entwicklung. Genitalien groß, Körpergröße $41^1/_2$ Inches (normal 35), Gewicht 16 kg (normal 14 kg)	—	Teratom
Horrax u. *Bailey* (1925)	13	♂	Genitalien infantil, ein Hoden hatte den Deszensus nicht vollendet, Diabetes insipidus	—	Koätanes Pinealom. Gliom des Chiasma opticum
Horrax u. *Bailey* (1925)	15	♀	—	2 cm	Spongioblastisches Pinealom
Anz (1926)	9	♂	—	Größe einer Kastanie	Teratom
Horrax u. *Bailey* (1928)	9	♂	Etwas übernormal groß, Penis und Testes entsprechen einem 14jähr. Knaben	—	Pinealom oder wegen vorhandener Knorpeleinlagerungen Teratom
Ehmann (1930)	11	♂	Zunehmende Fettsucht	4,5:4,5:5 cm	Dermoid intra vitam röntgenolog. festgestellt

gisch einwandfrei nachgewiesener Zirbeltumoren mit Einschluß des Erwachsenenalters. Wenn der Zufall bei den 3 weiblichen Fällen, die vor Eintritt der Geschlechtsreife zur Beobachtung kamen, keine Symptome von Pubertas praecox auftreten ließ, so ist das nicht allzusehr zu verwundern, da ja nur bei 50% Frühreife beobachtet wird.

Keinesfalls kann aus der Tatsache, daß es sich in unserem Fall um ein Mädchen handelte, ein Zusammenhang von röntgenologisch festgestelltem Zirbeltumor und Praecositas somo-psycho-genitalis bestritten werden. Im Gegenteil stellen wir fest, daß bei dem an sich schon vereinzelten Vorkommen von Zirbeltumoren solche beim weiblichen Geschlecht äußerst selten sind, daß aber, wenn sie auftreten, genau so gut eine Makrogenitosomie entstehen kann wie beim männlichen Geschlecht. Dies wird auch durch die Beobachtung von *Askanazy* und *Brack*, die bei einer 10jährigen Idiotin Hypoplasie der Zirbel mit sexueller Frühreife konstatierten, erhärtet.

In diesem Zusammenhang ist der leider nicht autoptisch geklärte Fall, den *Baar* 1920 beobachtet hat, zu erwähnen. Ein 5jähriges Mädchen wurde wegen einer seit $1^1/_2$ Jahren bestehenden Gangstörung ins Kinderspital gebracht. Eine auffallende Körpergröße, starke Behaarung der Schamgegend, und beträchtliche Vergrößerung der Klitoris hatten sich zeitlich mit der ataktischen Gangstörung herangebildet. Menstruation war nicht vorhanden. Deutliche allgemeine Hirndrucksymptome fehlten, auch von seiten der Augen konnten keine Symptome wahrgenommen werden, die auf einen Tumor in der Epiphysen-Vierhügelgegend hindeuteten. Romberg +, Knie-Hackenversuch normal, Babinski —, die übrigen Reflexe fast alle gesteigert. Die Steigerung der Reflexe wurde als allgemeines Hirndrucksymptom, die Gangstörung als cerebellare Ataxie und die Makrogenitosomie im Zusammenhang damit als das spezifische Symptom eines Zirbeltumors gedeutet.

Dieser ohne Röntgendiagnose rein klinisch diagnostizierte Zirbeltumor hat in manchen Dingen (Gangstörung) Ähnlichkeit mit unserm Falle.

Die klinischen Erscheinungen der Zirbeltumoren teilt man am besten in 3 Symptomengruppen ein:

1. Die unspezifischen, allgemeinen Hirndrucksymptome, die im Verein mit einem der beiden anderen Gruppen den richtigen Weg zur Diagnose weisen können. Zu dieser Gruppe gehören Kopfschmerz, Erbrechen, Reflexsteigerungen, Stauungspapille usw.

2. Die 2. Gruppe bilden die Herdsymptome, die durch Druck auf die benachbarten Gehirnpartien — vor allem Vierhügelgegend und Cerebellum — zustande kommen. Die wichtigsten sind: Ophthalmoplegien verschiedenster Art, Nystagmus und cerebellare Ataxie.

3. Die 3. Gruppe von Krankheitszeichen, die im Zusammenhang mit einem Symptom der beiden ersten spezifisch auf die Zirbel hinweisen, besteht aus den Zeichen der Makrogenitosomia praecox.

Dabei soll vorläufig offen bleiben, ob diese Frühreife als Funktionsstörung der Zirbel oder der benachbarten Gehirnzentren gedeutet werden

muß. Denn in neuerer Zeit haben *Schmalz*, *Horrax-Bailey* und *Schmid* ebenfalls ausgesprochene Makrogenitosomie beobachtet bei Tumoren verschiedenster Art (Gliom, Ganglioneurom, ependymales Carcinom), die vom Boden des III. Ventrikels ihren Ausgang genommen hatten.

Wir vermissen zwar in unserem Falle die allgemeinen Hirndrucksymptome vollkommen. Herdsymptome sind ebenfalls nur spärlich vertreten: Außer dem Strabismus divergens, der in der Tat zentral bedingt zu sein scheint, ist eine, wenn auch keinesfalls grobe Ataxie, so doch deutliche Unsicherheit des Ganges, also ein cerebellares Symptom, nachzuweisen.

Zu den spezifischen Symptomen rechnen wir die Makrosomie, die geistige Frühreife, die starke Entwicklung des Beckens und die Schambehaarung.

Dies allein ermöglicht schon eine Diagnosestellung, erhält aber durch den Röntgenbefund seine volle Bedeutung, so daß an der Diagnose: Epiphysentumor (Teratom), einhergehend mit Praecositas psycho-somogenitalis, kaum noch ein Zweifel aufkommen kann.

Die Tatsache, daß der Tumor auf der Platte vom 6. VIII. 1931, also vor einem Jahre, soweit man es beurteilen kann, noch immer die gleichen Größenverhältnisse zeigt, daß keine allgemeinen Hirndrucksymptome aufgetreten sind, ferner der Umstand, daß die nur angedeuteten Herdsymptome außer ihrem langen Bestehen (seit frühester Jugend?) inzwischen nicht stärker in Erscheinung getreten sind, ermöglichen uns, eine *relativ günstige Prognose* zu stellen, denn es ist anzunehmen, daß die Wachstumstendenz des Tumors zur Zeit äußerst gering ist. Dennoch ist äußerste Vorsicht am Platze. Wie aus der Tabelle hervorgeht, können auch relativ kleine Tumoren durch Kompressionserscheinungen, hauptsächlich des Aquaeductus Sylvii zum Exitus führen.

Es ist hier nicht am Platze, eine neue Hypothese aufzustellen über die Entstehung des geschilderten Symptomenkomplexes und die Fülle von sich widersprechenden Anschauungen noch zu vermehren. Ich möchte nur versuchen, unseren Fall in Beziehung zu setzen zu den bekanntesten Theorien, die von *Askanazy* und *Marburg-Berblinger* verfochten werden.

Askanazy sucht das Eintreten der Praecositas somo-psycho-genitalis auf wachstumsfördernde Einflüsse von seiten des embryonalen Gewebes der Teratome (bzw. des Teratomäquivalents, Chorionepithelioms im Falle *Goldzieher*) zurückzuführen. Nach seiner Ansicht wirkt das Teratom wie eine Art Pseudoschwangerschaft. Verschiedene Beobachtungen sprechen allerdings für die Möglichkeit einer onkogenen Präkozität. So nennt *Askanazy* Nieren- und Lungentumoren, die mit vorzeitiger Entwicklung verknüpft waren. Außer auf die Tatsache, daß auch bei Nebennierentumoren Makrogenitosomie beobachtet wird, stützt sich *Askanazy* auf den Fall *Sacchi*, wo ausgesprochene Frühreife bei einem vom Autor als Carcinom, von *Askanazy* als Teratom gedeuteten Hodentumor auftrat und nach dessen operativer Entfernung wieder verschwand. Weiter sind als Stütze der Theorie die Versuche *Starlings* zu nennen, die bei virginellen Kaninchen nach Einspritzung von Embryonenpreßsaft eine Hypertrophie der Mammae zeigten. Der Wert dieses Versuches ist im Sinne *Askanazys* jedoch in Frage gestellt durch die neueren Experimente *Hermanns* und *Steins*, die durch

Injektion von Placentar- und Corporalutea-Extrakt bei weiblichen Tieren zwar eine Hyperplasie der Mammae, bei männlichen Tieren jedoch eine Verkümmerung der Hoden bewirken konnten.

Askanazy führt also die beim Menschen auftretende Makrogenitosomie auf eine gemeinsame Ursache, das hyperplastische auf die anderen Organe einwirkende Teratom zurück.

Daß dieses embryonale Teratom nicht in allen Fällen von Makrogenitosomie vorliegt, wird von den neueren Verfechtern der *Marburg*schen Theorie erfolgreich ins Treffen geführt.

Diese sehen in der Epiphyse eine innersekretorische Drüse, die auf die Entwicklung und den Funktionszustand der Keimdrüsen hormonal hemmend einwirkt und so zusammen mit anderen innersekretorischen Drüsen einen regelnden Einfluß auf diese ausübt.

Der Begründer dieser Theorie, *Marburg*, nahm ursprünglich in Analogie zur Hypophyse einen Hypo-, Hyper- und Apinealismus an. Hypopinealismus sollte Hypergenitalismus, Hyperpinealismus Adipositas, Apinealismus Kachexie bewirken. Die Adipositas, die man des öfteren bei Zirbeltumoren sieht, führen die neueren Autoren jedoch nicht mehr auf einen Hyperpinealismus, sondern, genau so wie die oft beobachtete Adipositas bei isoliertem Hydrocephalus internus, auf eine Beeinflussung der Stoffwechselzentren im Mittel- und Zwischenhirn zurück, wodurch man wohl auch die verschiedentlich bei Zirbeltumoren aufgetretene Polyurie und Polydipsie erklären muß.

Von Hypo- und Apinealismus nimmt man jetzt eine gleichsinnige Wirkung betreffs trophischer Störungen, und zwar einen Fortfall der hemmenden Beeinflussung der Keimdrüsen an.

Letzteres wird auch durch die Tierversuche von *Foà* nahegelegt, der bei Kücken die Zirbel entfernte, somit also einen künstlichen Apinealismus herbeiführte. Bei den überlebenden Hähnen sah er dann gegenüber den Kontrolltieren eine deutliche Körpergewichtszunahme und auffällige Hypertrophie des Kammes und der Hoden. Die die Genitalentwicklung hemmende Tätigkeit der Zirbel konnte von *Izawa* bei seinen Versuchen sowohl bei Hähnen als auch bei Hennen bestätigt werden.

Der Umstand, daß der in der Tabelle schon angeführte Fall von *Klapproth* bei einem Zirbeltumor infantilen Habitus, Hypoplasie der Hoden und völliges Fehlen der Achsel- und Schamhaare bei einem 15jährigen zeigt, kann auch nicht verwunderlich sein, da die Hälfte der Geschwulst aus einem Adenom der Glandula pinealis besteht, das vom Autor als funktionstüchtig angesehen wird. Einen ähnlichen Fall von malignem Adenom beschreibt *Löwenthal* bei einem 23jährigen Soldaten mit Adipositas, histologisch nachgewiesener mangelhafter Spermatogenese und Verfettung der Zwischenzellen. Ein Adenom der Zirbel beschreibt ferner *Kutscherenko* bei einem 17jährigen jungen Mann mit Zügen von Infantilismus. Das Gemeinsame der 3 Fälle dürfte wohl eine durch Hyperpinealismus gehemmte genitalsomatische Entwicklung sein.

Für die Beobachtungen, bei denen *Johan* und *Horrax*, *Bailey* bei Pinealomen Makrogenitosomie beschrieben, ist anzunehmen, daß die Tumoren keine inkretorische Funktion mehr besessen haben.

In den übrigen Fällen, wo Zirbelneoplasmen Makrogenitosomie bewirkten, haben wir dann einen durch den Tumor hervorgerufenen Schwund bzw. vollkommene Zerstörung des Zirbelparenchyms anzunehmen. In der Tat konnte *Berblinger* zeigen, daß in den meisten Fällen von Pubertas praecox nur noch

Reste, im Falle *Oestreich-Slawyk* durch *Askanazy* sogar völliger Schwund des Zirbelparenchyms nachgewiesen werden konnte. Die Fälle von Teratom der Zirbeldrüse ohne trophische Störungen zeigen jedoch fast immer noch reichliches Zirbelgewebe.

Askanazy, der Verfechter der onkogenetischen Theorie, mußte sich an Hand einer von ihm selbst gemachten Beobachtung von genitaler Frühreife bei einer 10jährigen Idiotin und Hypoplasie der Zirbel überzeugen, daß neben der von ihm aufgestellten onkogenen eine pineale Entstehung der Präkozität anzuerkennen ist. Die Annahme einer Sekretionsfunktion der Glandula pinealis erhält eine weitere Stütze durch die Verhältnisse des normalen, anatomischen Befundes sowie durch die von *v. Volkmann* in den Pinealzellen nachgewiesenen und als solche aufgefaßten Sekretgranula, vielleicht auch durch die Angaben *Hofstätters*, der eine günstige Beeinflußbarkeit von Hypersexualität und Satyriasis durch Epiglandoltherapie sah.

Wenn man auf dem Boden dieser Sekretionstheorie steht, muß man weiterhin annehmen, da die Epiphyse, wie jetzt feststeht, zur Pubertätszeit keine Involution erleidet, daß auch über die Pubertät hinaus die Zirbel ihren inkretorisch regelnden Einfluß auf die Keimdrüsen ausübt. Dafür spricht die Beobachtung *Berblingers*, der bei einem 35jährigen Soldaten, dessen Zirbel durch ein Gliom vollkommen zerstört war, Hypersexualität, Hypertrophie der Hoden und im mikroskopischen Präparat eine äußerst lebhafte Spermiogenese und große, zahlreiche Zwischenzellen feststellen konnte. Die schon erwähnten Tumoren, die im 3. Ventrikel lagen und von dessen Boden ihren Ausgangspunkt nahmen, nötigen weiter zu der von *Berblinger* gemachten Annahme, daß durch die im 3. Ventrikel lokalisierte Geschwulst die regelnde Wirkung des Zirbelinkretes auf bestimmte Zentren des Mittel- und Zwischenhirns unmöglich geworden ist.

Als Angriffspunkt des Zirbelinkretes wären in Analogie zur Hypophyse, also bestimmte Hirnzentren, das sog. Subcommissuralorgan zu fordern. Letzteres ist allerdings noch sehr unsicher. Doch muß man mit größter Wahrscheinlichkeit die Zirbel, die einst von *Descartes* als Sitz der Seele, später dann als belangloses rudimentäres Organ des Parietalauges angesehen wurde, heute als eine inkretorische Drüse betrachten, die im Konzert der Blutdrüsen eine nicht unbedeutende Rolle spielt.

Nach diesen Ausführungen muß man der Zirbel wohl einen entwicklungshemmenden Einfluß auf die Generationsorgane zuerkennen. Nicht ganz geklärt bleibt dann trotzdem die Einwirkung der Epiphyse auf die Wachstumsvorgänge, die man meist nach Ausschaltung der Epiphyse durch ein Überwiegen der inneren Sekretion der Keimdrüsen oder auch der Hypophyse (Pars anterior) erklärt.

Beim Versuche, unseren Fall in eine der genannten Theorien einzuordnen, könnte man vielleicht daran denken, ob nicht die Teilsymptome des Zirbelkomplexes, Makrosomie und geistige Frühreife, die in unserem Falle schon in frühester Jugend auftraten, durch onkologische Wachstumseinflüsse des vermuteten Teratoms zu erklären wären. Doch scheint es mir am meisten gerechtfertigt, ohne daß man den Verhältnissen irgendwie Zwang antut, wenn man vorliegenden Fall ganz in das Gebäude der *Marburg-Berblinger*schen Theorie einordnet, das am besten fundiert zu sein scheint.

Der beschriebene Fall schien nicht nur wegen der Seltenheit des Krankheitsbildes und seiner vielumstrittenen Genese beachtenswert,

sondern hauptsächlich auch deswegen, weil er uns gestattet, festzustellen, daß auch beim weiblichen Geschlecht eine Praecositas psycho-somo-genitalis bei Zirbeltumoren auftritt.

Zusammenfassung.

Klinische Beobachtung eines $7^1/_2$jährigen Mädchens, bei dem Makrosomie, geistige Frühreife und Anzeichen einer beginnenden prämaturen, genitalen Entwicklung festgestellt wurden. Als Ursache dieser Erscheinungen wurde röntgenologisch ein Zirbeltumor (wahrscheinlich Teratom) diagnostiziert.

Literaturverzeichnis.

Altmann, Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 108—111. — *Askanazy*, Frankf. Z. Path. **24** (1920) — Z. Krebsforsch. **8** (1910). — *Askanazy* u. *Brack*, Virchows Arch. **234** (1921). — *Baar*, Z. Kinderheilk. **27/28**, Nr 28. — *Bailey* u. *Jeliffe*, Arch. int. Med. **8** (1911). — *Berblinger*, Die Glandula pinealis. Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. **8**. (Siehe daselbst ausführlichste Literaturangaben bis 1925.) — *Biedl*, Innere Sekretion. II. Teil. **1913**. — *Boehm*, Frankf. Z. Path. **22** (1919). — *Coats*, Trans. path. Soc. Lond. **1887**. — *Falkson*, Virchows Arch. **65** (1875). — *Frank* (vgl. *Hübschmann*), Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 1. — *v. Frankl-Hochwart*, Dtsch. Z. Nervenheilk. **37** (1909). — *Fukuo*, Über die Teratome der Glandula pinealis. Inaug.-Diss. München 1914. — *Ganderer*, Ein neuer Fall von Teratom der Zirbeldrüse. Inaug.-Diss. 1889. — *Giebel*, Frankf. Z. Path. **25** (1921). — *Gutzeit*, Ein Teratom der Zirbeldrüse. Inaug.-Diss. Königsberg 1896. — *Hijmanns, van Hasselt, van den Bergh*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1** (1913). — *Hofstätter*, J. Psychol. u. Neur. **37** (1916). — *Horrax* u. *Bailey*, Arch. of Neur. **13** (1925); **19** (1928). — *Hübschmann*, Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 7. — *Izawa*, Amer. J. med. Sci. **166** (1920). — *Johan*, Orv. Hetil. (ung.) **1922**. Ref. Zbl. Neur. **31** (1923). — *Klapproth*, Zbl. Path. **32** (1922). — *Kutscherenko*, Zbl. Path. **37**, Nr 11. — *Lanz*, Über einen Fall von Teratom der Zirbeldrüse. Inaug.-Diss. Lausanne 1926. — *Lawrence*, Trans. path. Soc. Lond. **50** (1899). — *Lereboullet, Maillet, Brizard*, Bull. Soc. Pédiatr. Paris **19** (1921). — *Löwenthal*, Beitr. path. Anat. **67** (1920). — *Luce*, Dtsch. Z. Nervenheilk. **68/69** (1921). — *Marburg*, Wien. med. Wschr. **1908**. — *Meyer*, Allg. Z. Psychiatr. **74**, 521. — *Neumann, M.*, Mschr. Psychiatr. **9** (1901). — *Odermatt*, Zur Diagnostik der Zirbeldrüsentumoren. Inaug.-Diss. Zürich 1915. — *Oestreich* u. *Slawyk*, Virchows Arch. **157** (1899). — *Ogle*, Trans. path. Soc. Lond. **50** (1899). — *Pappenheimer*, Virchows Arch. **200** (1910). — *Pellizzi*, La syndroma epifisaria „makrogenitosomia precoce". Riv. ital. Neur. **3**, H. 5, 193 (1910). — *Raymond* u. *Claude*, Bull. Acad. Méd. Paris **1910**. — *Schmalz*, Beitr. path. Anat. **73** (1924). — *Schmid*, Makrogenitosomia praecox infolge eines Hirntumors bei intakter Zirbeldrüse. Inaug.-Diss. Basel 1929. — *Schüller*, Die Erkrankungen der Zirbeldrüse. Lewandowskys Handbuch der Neurologie. — *Skoog*, Pineal Gland Neoplasms. Report of a case. New York med. J. **107**, 1199 (1918). — *Tokoya*, zit. nach *Fukuo*. — *Volkmann*, Z. Neur. **84**. — *Weigert*, Virchows Arch. **65** (1875). — *Williamson, R. P.*, Med. Chronicle **8** (1910). — *Zenner*, The alienist and neurologist **13** (1892). — *Zoia*, Ref. Zbl. Path. **25** (1914).

Düsseldorf, Kinder- und Infektionsklinik.

(Aus der Kaiser Wilhelm-Kinderheilstätte bei Landeshut [Rsgeb.].
Chefarzt: Dr. *Otto Wiese*.)

Die Bronchographie beim Kinde.

(Erfahrungen an über 350 eigenen Beobachtungen.)

Von

Otto Wiese und **Ludwig Hindersin.**

Mit 24 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 4. Januar 1933.*)

Nachdem *Sicard* und *Forestier* (1921) das Lipiodol in die Röntgenologie eingeführt, *Sergent* und *Cottenot* das Jodöl zuerst zur Untersuchung der Bronchien angewandt hatten, erprobte 1924 *Armand-Delille*[6] seine gleichsinnige Verwendung bei Kindern. Wir selbst nahmen die Untersuchungsmethode 1926 in unser diagnostisches Rüstzeug auf. In letzter Zeit — meist an spärlichen Einzelfällen — veröffentlichte Erfahrungen veranlassen uns, die eigenen Beobachtungen zusammenfassend mitzuteilen.

Es handelt sich um über 350 Bronchographien bei insgesamt über 500 beobachteten Bronchietasiefällen des Kindesalters.

Die Zahl unserer Kontrastfüllungen erscheint hoch! — Das Vertrautsein mit dem Krankheitsbild der Bronchiektasie läßt uns aber in vielen Fällen deren Vorhandensein vermuten, wo ein auf diesem Gebiet weniger Erfahrener zunächst kaum an das Vorliegen dieser gar nicht seltenen Krankheit denken würde. Des weiteren haben die reichen Erfahrungen, die gerade an unserer Klinik über dies Krankheitsbild gesammelt werden konnten[1, 36, 40] einen erheblichen Zustrom kindlicher Bronchiektasiefälle mit sich gebracht.

Das klinische Bild *ausgesprochener* kindlicher Bronchiektasie ist zwar des öfteren an sich schon so charakteristisch, daß der bronchographische Nachweis der Veränderungen zu nur diagnostischen Zwecken in einer Reihe von Fällen entbehrt werden kann. Vorgeschichte und klinischer Befund, hier vielfach der Gegensatz zwischen auskultatorisch charakteristischem, dichten Rasseln mit T.B.-negativem Sputum und dem dazu geringfügigen oder gar negativen Röntgenbefund weist den Weg; in anderen Fällen wiederum zeigt schon das *einfache* Röntgenbild die bekannte Ausfüllung der Herzzwerchfellwinkel — in ausgesprochener

Form als den sog. basalen Dreieckschatten[32] — oder aber an gleicher Stelle eine Flecken- oder Wabenzeichnung, die dem in der Deutung solcher Bilder Geübten den Hinweis auf Bronchiektasie gibt.

Diese von *Wiese* besonders *betonten* und als *kennzeichnend* beschriebenen Befunde sind immer wieder Zweiflern begegnet! Wir können aber nur wiederholt auf das charakteristische Bild dieser Zeichnungen hinweisen; sie sind für den Erfahrenen — allerdings nur diesen — und bei technisch einwandfreien Aufnahmen als conditio sine qua non — des öfteren fast eindeutig. — Daran ändert auch nichts, daß bei diesem Befund in *einzelnen Ausnahme*fällen das Kontrastbild manchmal einen „normalen" Befund ergeben kann. — Wir haben auf die Wiedergabe von Röntgenogrammen mit charakteristischer „Waben"-, „Netz"- und „Tropfen"-zeichnung und dazugehörigen beweisenden Kontrastbildern hier verzichtet, da solche bereits in verschiedener Form in der Monographie von *Wiese* 1927[1] veröffentlicht sind.

Abb. 1. 10jähriges Mädchen. Bronchiektasen links durch Pleuraschwarte verdeckt

Abb. 2. Derselbe Fall wie Abb. 1 nach Bronchogra im Magen verschlucktes Jodipin.

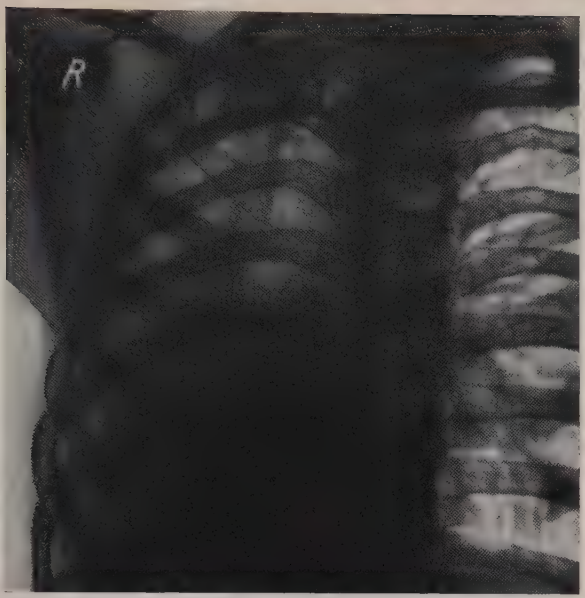


Abb. 3. 10jähriger Junge. Bronchiektasen (rechts) durch Pleuraschwarte verdeckt (durch Schrumpfung entstandene Dextro versio cordis).

Abb. 4. Derselbe Fall wie Abb. 3 nach Bronchographie (in harter Aufnahme, Pleuraschwarte „durchgehauen").

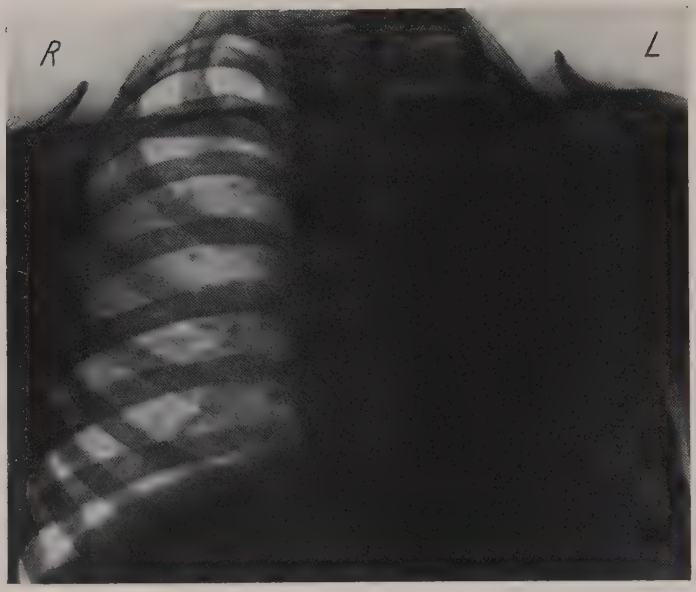


Abb. 5.

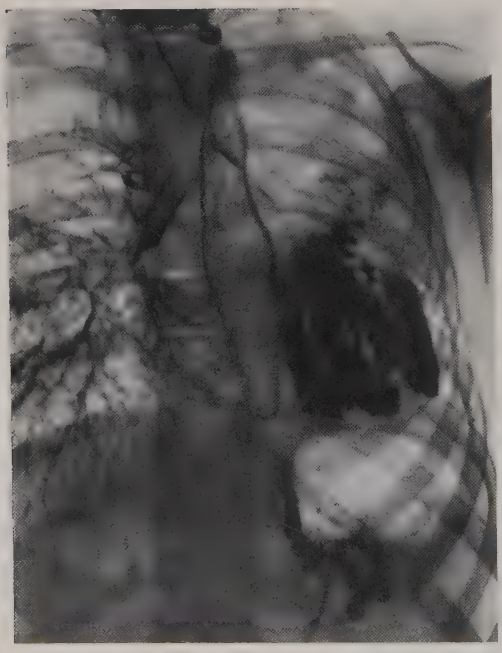


Abb. 6.

Abb. 5 u. 6. 7jähriges Mädchen. Verdacht auf Bronchiektasien, starke Pleuraschwarte links. Die Bronchographie deckt Höhlenbildungen in überraschendem Umfang auf! (Der Oesophagus ist sichtbar durch Wandbeschläge von verschlucktem Jodipin, solches auch im Magen sichtbar.)

Wenn *wir* trotzdem auch in einer Reihe *uns* diagnostisch klarer Fälle die Bronchographie ausführten, so geschah es, um die als „bronchiektasencharakteristisch" bezeichneten Röntgenbefunde auch für Skeptiker endgültig und eindeutig als tatsächliche Bronchiektasen zu beweisen und die Diagnose und damit die Therapie nach mancherlei Irrungen im Einzelfall endgültig auf das *richtige* Geleise zu bringen. *Es ist ja kein Geheimnis, daß auch heute noch ein überraschend großer Prozentsatz von bronchiektasiekranken Kindern als solche unerkannt oder unter anderer Diagnose* (sehr *oft* Tuberkulose!) *herumläuft.*

Aber auch der klinische Befund kann geringfügig, das Röntgenbild an sich fast normal, keineswegs eindeutig sein; besteht doch eine große Abhängigkeit zwischen der Form der Bronchiektasen, dem Charakter ihrer Wandung, ihrem Füllungszustand und ihrer röntgenologischen Darstellbarkeit. Aus unseren zahlreichen eigenen Beobachtungen wie der anderer Autoren (*Saupe, Lorenz* u. a.) wissen wir weiter, daß selbst ausgedehnte Bronchiektasen auf dem gewöhnlichen Röntgenbild dem Nachweis entgehen können, wie auch überraschende Sektionsergebnisse bewiesen haben[38].

Abb. 7. 14jähriges Mädchen. Klinisch Bronchiektasenverdacht links, röntgenologisch kein ausgesprochener Befund. Die Bronchographie ergibt bronchiektatische Veränderungen in überraschendem Ausmaß, die vorher durch den Herzschatten verdeckt waren.

Will man ein wirklich *klares Bild über Umfang und Art der Erkrankung* bekommen, so ist die Kontrastfüllung unersetzlich; nur durch sie können wir einen vollen Einblick bekommen, ob wir es mit ausgedehnten oder lokalisierten, ein- oder beiderseitigen, leichteren oder schwereren Veränderungen zu tun haben. *Insbesondere gilt das auch für durch Herzschatten, Pleuraschwarten oder Zwerchfellkuppe verdeckte Befunde;* die beigefügten Abb. 1—7 geben dafür ein schönes Beispiel. Röntgentechnisch ist erforderlich, Herzmasse oder Pleuraschwarte mit harter Strahlung und Überexposition „wegzuhauen". — Alle anderen Untersuchungsmethoden können — zumal bei Kindern — gewaltig täuschen;

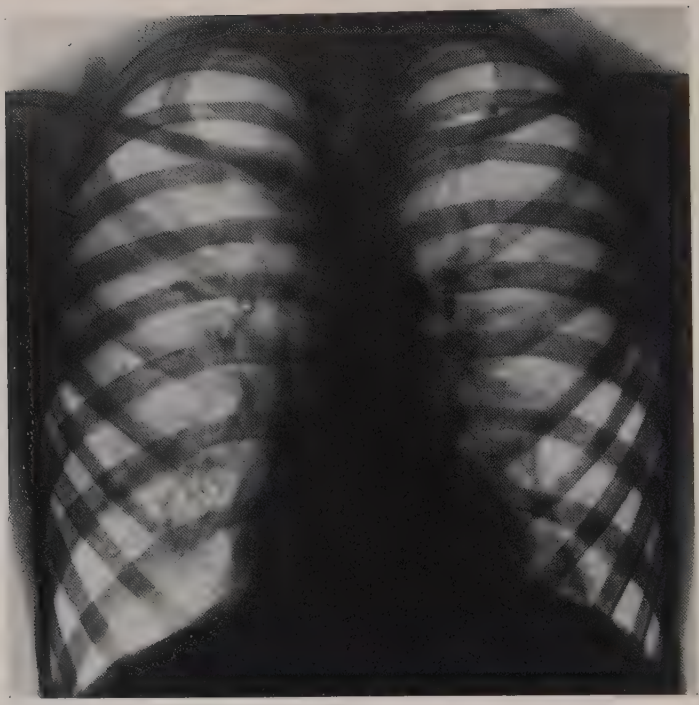


Abb. 8.

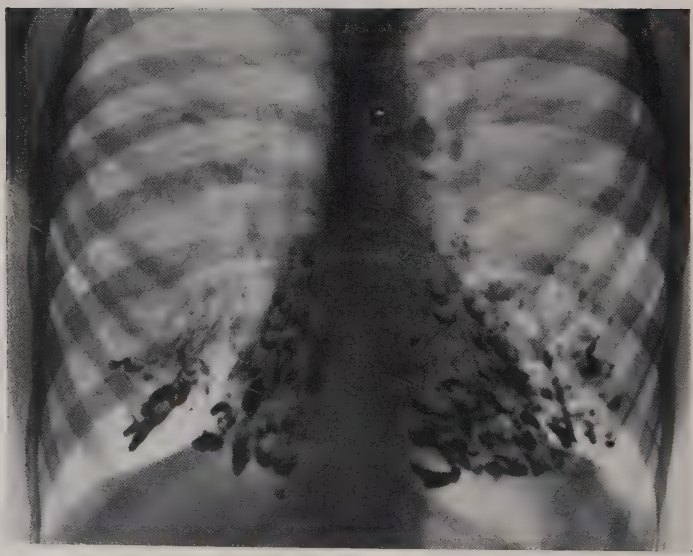


Abb. 9.

Abb. 8 u. 9. 9jähriger Junge. Klinisch beiderseits Bronchiektasenverdacht, röntgenologisch auffallend geringer Befund. Die Bronchographie deckt beiderseits sackförmige Bronchiektasen in überraschender Ausdehnung auf.

gerade wer wie wir sehr zahlreiche solcher Kranken sieht, macht immer wieder diese Beobachtung und erlebt nicht geringe Überraschungen.

Nur die Bronchographie läßt größere *symptomlose* Hohlräume sicher *erkennen*, ferner sack- und spindelförmige, zylindrische Bronchiektasen, Caverniculae, Bronchiolektasien von einander *trennen!* Bei letzteren beiden ist besondere Vorsicht in der Deutung des Kontrastbildes geboten; Verwechslungsmöglichkeit mit jodölgefüllten und ineinander projizierten Alveolen! (Abb. 8, 9).

Für sichere Erkennung von „miliaren" kleinsten Bronchiektasien und Trennung von Miliartuberkulose (diesbezügliche Bilder s. bei *Wiese* **1**, S. 65—68) sowie für Differenzierung von putrider Bronchitis und Bronchiektasien ist das Kontrastbild ebenfalls von größtem Wert. Die Beurteilung „gleichmäßig dilatierter" Bronchien erfordert besonders kritische Beachtung dahin, daß filmferne Bronchien durch die Projektionsverzeichnung an sich vergrößert werden, daß vollgefüllte Bronchialäste weiter erscheinen als wie solche, die bei geringerer Kontrastmasse nur einen Jodipinbeschlag der Röhrenwände aufweisen. Auch für manche Fälle von Lungenmißbildungen, Cysten u. ä. wird die Bronchographie ihre hohe diagnostische Bedeutung behalten, wenn wir auch bei den Cysten heute schon besser das einfache Röntgenbild lesen gelernt haben (*J. Herms* und *C. Mumme*[26], *Duken*[29], *Hünermann* und *Sievers*[28], *Wiese*[1, 27] u. a.). Bei im Mittelgeschoß gelegenen größeren Hohlräumen, Cysten u. ä. kann mangels Füllung der Höhle die erste Bronchographie täuschen und erst bei einer zweiten der wahre Befund entdeckt werden. Die Bronchographie ist weiter indiziert und verhilft allein zur sicheren Diagnosestellung in den meisten *Früh*fällen; sie ermöglicht durch die Früherfassung der *erworbenen* Bronchiektasien ihren kongenitalen Ursprung auszuschließen.

Zu nennen sind noch die öfter Hämoptysen machenden trockenen, sog. „*stummen*" Bronchiektasen (Sitz im Obergeschoß der Lunge, Selbstdrainage zum Hilus!). Wir wissen ja, daß auch sonst bei Bronchiektasien *Hämoptysen* des öfteren vorkommen; die Bronchographie kann auch hier weitgehend zur Klärung beitragen (vgl. u. a. auch [35]).

In einem unserer Fälle (738/27) war die Schwierigkeit der Differentialdiagnose zunächst noch dadurch erhöht, daß wiederholt im Sputum säurefeste Stäbchen auftraten, die erst bei später einsetzendem Verdacht im Tierversuch als *Nicht*-T.B. erwiesen werden konnten (Abb. 10—12, ferner 13 und 14).

Eine schwerwiegende Indikation zum bronchographischen Nachweis der Veränderungen war unser seit Jahren durchgeführtes Bestreben, von der oft so wenig durchgreifenden symptomatischen Therapie zur durchgreifenden aktiven Behandlung durch chirurgische Maßnahmen zu kommen[36, 40].

Abb. 10. 10jähriger Junge. Chronische Pneumonie mit beginnendem Lungenabsceß?

Eine zielstrebige Therapie darf sich nicht darauf beschränken, durch medikamentöse und physikalische Maßnahmen eine Sekretansammlung bzw. Sekretzersetzung zu verhüten und damit eine „Besserung" des Krankheitsbildes zu erzielen — ein Erfolg, der zeitlich oft nur begrenzt sein kann —, sondern sie muß darauf ausgehen, die bronchiektatischen Höhlen tatsächlich zu verkleinern bzw. zum Verschwinden zu bringen. Diese Therapie kann nur eine chirurgische sein, und um Art und Umfang des notwendigen chirurgischen Eingriffes zu bestimmen, muß man genau Ort und Umfang der bronchiektatischen Veränderungen kennen! Dies ist aber nur durch die genaue röntgenographische Darstellung möglich, die uns bei bisher vorgenommenen 40 extrapleuralen Plombierungen, darunter 2 doppelseitigen, größte Dienste leistete.

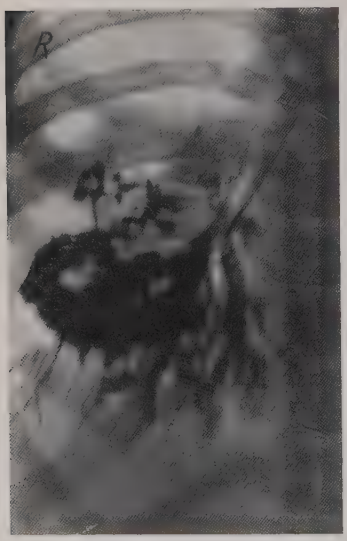


Abb. 11. Derselbe Fall wie Abb. 10. Bei Bronchographie und harter Aufnahme wird eine „Absceßhöhle" vorgetäuscht durch Alveolenfüllung und subpleuralen Jodipinaustritt.

Zahlreiche briefliche Anfragen veranlassen uns, nachstehend die von uns geübte *Technik* nochmals genauer dar-

zustellen (vgl. auch **1**, S. 73): Zunächst wird das Kind für alle Fälle mehrere Tage lang auf *Jodidiosynkrasie* geprüft, Schilddrüsenveränderungen besonders beachtet. Zeigt sich keine Jodüberempfindlichkeit, dann verwenden wir das *dickflüssige, 40proz. Jodipin* von Merck (spez. Gewicht 1,350—1,379, 40% Jod enthaltend, weiteres s. Mercks Jahresberichte). Irgendeine Veranlassung, etwa dem französischen Lipiodol den Vorzug vor unserem deutschen Präparat Jodipin zu geben, besteht nach unseren Erfahrungen und denen anderer Autoren in keiner Weise (s. *Winternitz*[2]).

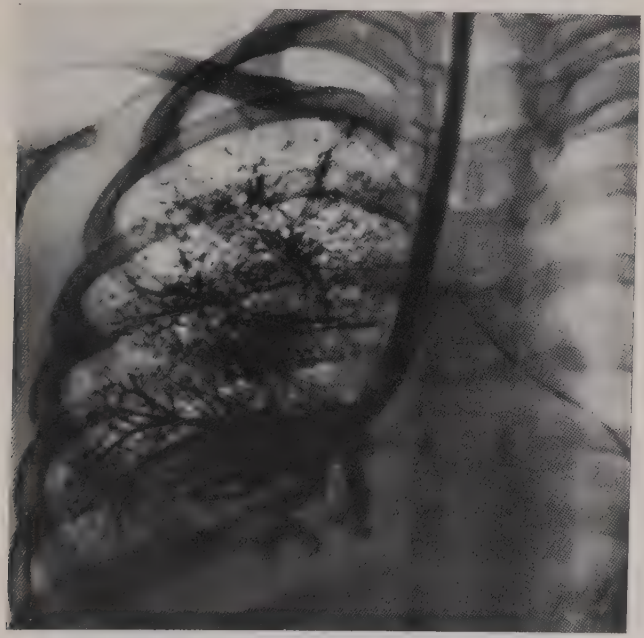


Abb. 12. Derselbe Fall wie Abb. 10 u. 11. Später wiederholte Bronchographie zeigt jetzt *keine* „Absceßhöhle", aber medial davon Bronchiektasen.

Ist das Kind *jodempfindlich*, dann nehmen wir zur Sicherheit das $33^1/_3$proz. *Bromipin* als Kontrastmittel. Bromvergiftungen durch Bromipin sind nie beobachtet worden. Die mit Jodipin erhaltenen Kontrastbilder sind den „Bromipinbildern" etwas überlegen, was Kontrast und Schärfe der Zeichnung anbetrifft. Geringere Jodipin- bzw. Bromipinkonzentrationen anzuwenden empfiehlt sich nicht; der Kontrast wird insbesondere dann zu gering, wenn die Bronchiektasen durch das Herz, Pleuraschwarten, Zwerchfellkuppe verdeckt werden*.

* Das neuerdings von *Kremser* [Röntg. prax. **4**, 189—191 (1932)] zur Bronchographie erwähnte „Thorotrast" ist noch zu wenig als ungefährlich erwiesen!!

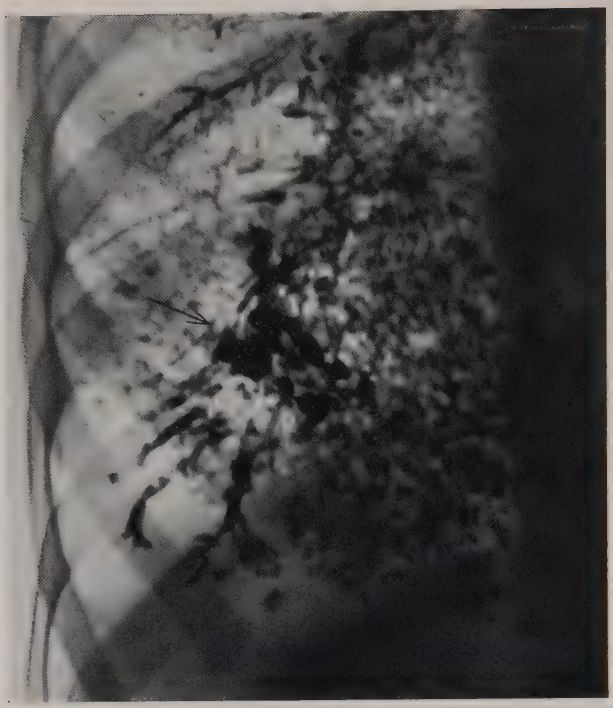


Abb. 13. 13jähriger Junge. Klinisch unklarer Katarrh; nach Bronchographie bei sonst normaler Alveolenfüllung kleine beginnende Bronchiektasen (↙).

Abb. 14. Die Röntgenaufnahme ist bei der Bronchographie zu *früh* erfolgt! Man sieht links unten deutlich die noch nicht gefüllten „Waben" (↙). Daneben „gefüllte" Bronchiektasen.

Als Vorbereitung muß nach Möglichkeit, zumal beim Vorhandensein *größerer* Sekretmengen, vor der Bronchographie eine möglichst gründliche „Entleerung" des Bronchialbaums durch *geeignete* Hängelage (in der von *Wiese* modifizierten Weise, Abb. s. bei [1]) erfolgen; andernfalls dringt bei stark gefüllten Hohlräumen das Kontrastmittel nicht mehr in diese ein! Das Ergebnis wäre ein schlechtes, unbrauchbares Bild und der Wert der Füllung illusorisch.

Das Gelingen der Bronchographie ist gerade bei Kindern weitgehend abhängig von der Güte der Anästhesie der Rachenwand und des Kehlkopfes. Trotz anfänglicher Bedenken und nachdem uns *früher* Cocainersatzpräparate nicht befriedigt hatten, entschieden wir uns zunächst für Cocain.

$^1/_4$ Stunde vor Beginn erhält das Kind zur Beruhigung bzw. auch zur Sekretbeschränkung je nach Alter $^1/_4$—1 ccm einer Dilaudid-Atropinlösung subcutan [Rp. Dilaudid (Knoll) 0,02 — Atropin. Sulfur. 0,005 — Aqu. dest. 10,0, f. sol. steril.]. Dann anästhesieren wir Gaumenbögen und hintere Rachenwand, Zungengrund, Epiglottis und Kehlkopf mit einer 5proz. Cocainlösung mit Adrenalinzusatz. Schließlich werden mit der Kehlkopfspritze 1—2 ccm einer 1proz. Cocainlösung direkt in die Trachea injiziert. Bei Fällen mit starker entzündlicher Schwellung der Schleimhaut oder dauernd starker Sekretion ist für die ganze Anästhesie manchmal etwas mehr Cocain erforderlich, doch soll man je nach Einzelfall *mit der geringstmöglichen Menge auszukommen versuchen.*

Die angegebene Cocainmenge könnte zunächst hoch erscheinen und Bedenken hervorrufen; auch wir waren anfangs deshalb ängstlich. Ermahnt man aber die Kinder, jeweils nach dem Pinseln gut auszuspucken, dann wird kaum eine zu große Cocainmenge verschluckt. Die intratracheale Injektion der 1proz. Lösung machen wir deshalb, weil gerade beim Kind die beim Erwachsenen sehr empfohlene „Trockenpinselung" der Trachea bis zur Bifurkation auf enormen Widerstand stößt; das Kind wird dadurch zu ängstlich und läßt die eigentliche Füllung überhaupt nicht mehr zu. *Simon* empfiehlt als ungefährlich die Trachea mit langem gebogenem Spray durch die Stimmbänder mit 1—$1^1/_2$ ccm 5proz. Alypinlösung zu anästhesieren. *Büllmann* nimmt zur Anästhesie 2proz. Percainlösung!

Unter über 350 Bronchographien haben wir aber nur 1mal in allerletzter Zeit einen bald vorübergehenden Kollapszustand erlebt, der vielleicht auf Cocainwirkung zurückzuführen gewesen wäre [Antidot u. a. 10 ccm 10% Calciumchlorat intravenös (Fabry), ferner Coramin?]. Hierbei handelte es sich allerdings um ein besonders zartes $7^1/_2$jähriges Mädchen, das in seiner körperlichen Entwicklung einer $4^1/_2$—5jährigen entsprach. Um auch noch dieser Eventualität aus dem Wege zu gehen, sind wir in letzter Zeit *zum Gebrauch des Pantocains* in 2proz. Lösung

übergegangen, wenn auch die Bronchographie infolge etwas geringerer Anästhesiewirkung dabei schwieriger ist; für ganz besondere Fälle käme noch Kombination mit beiderseitiger Leitungsanästhesie des N. laryngeus superior mit 3% Novocain in Betracht (Technik s. [16]).

Das von uns verwendete Instrumentarium ist äußerst einfach. Wir benutzen einen Nélaton-Katheter aus Weichgummi — Seidenkatheter werden leicht rauh —, in den wir bis etwa 2 cm vor der Spitze eine biegsame Leitsonde — die zur Vermeidung etwaiger Verletzungen vorne einen kleinen runden Knopf trägt — eingeführt haben. Der so armierte Katheter erhält eine den jeweiligen Raumverhältnissen angepaßte Biegung. Unter Spiegelleitung wird vor dem Röntgenschirm der Katheter in den Kehlkopf eingeführt; sobald er die Stimmritze passiert hat, zieht die eine Hand des Untersuchers die Sonde aus dem Lumen des Katheters zurück, während gleichzeitig die andere Hand ihn weiter in die Trachea vorschiebt. Sobald der Katheter intratracheal liegt, wird der Strom eingeschaltet (Filter vor Röhre!) und der Untersucher überzeugt sich von der Lage der Sonde. Diese wird dann — je nach dem vorliegenden Befund — in einen Hauptbronchus eingeführt (bis etwa 2—3 cm unterhalb der Bifurkation) immer noch unter fortdauernder Durchleuchtungskontrolle. Liegt der Katheter richtig, dann wird von einem Assistenten eine 20 ccm-Spritze mit *angewärmtem* (!) Jodipin an den Katheter angeschlossen und *ohne stärkeren Druck* der Inhalt langsam injiziert. Auf dem Durchleuchtungsschirm läßt sich sehr schön die fortschreitende Bronchialfüllung beobachten, Korrekturen der Katheterlage sind ohne weiteres möglich, ebenso, falls nötig, die Umlegung des Katheters in den anderen Hauptbronchus. Ein Eingehen in die Lappenbronchien ist unnötig, durch mehr oder weniger starkes Neigen des Patienten nach der Seite läßt sich jeder Lappen ohne Schwierigkeiten füllen. Weiter wird durch die Röntgenkontrolle einerseits vermieden, daß unnötig *große* Mengen des Kontrastmittels injiziert werden, andrerseits, daß die Aufnahme *zu* schnell erfolgt, bevor der Bronchialbaum im ganzen verdächtigen Gebiet gefüllt ist. Die Einschaltung der Röntgenröhre ist dabei so knapp wie irgendmöglich zu bemessen. Der ganze Vorgang vollzieht sich rascher, als er sich beschreiben läßt, mehr als 40 Sekunden Durchleuchtungszeit sind im allgemeinen kaum erforderlich.

Eine große Erleichterung für alle Untersuchungen, die nicht das Untergeschoß der Lunge betreffen, bedeutet das Pohlsche Omniskop, mit dem der Patient schnell und sicher in jede gewünschte Lage und Durchleuchtungsrichtung gebracht werden kann. Leider ist es sehr teuer; wir sind für unsere Untersuchungen ohne die Apparatur durch schnelle Umlagerung ausgekommen, dies um so mehr, als bei Kindern der weitaus überwiegende Teil der Bronchiektasen in den Untergeschossen sitzt.

Das Vordringen des Jodipins im Bronchialbaum geht nicht gleichmäßig vor sich; das aus dem Katheterende ausfließende Kontrastmittel fließt zunächst ziemlich schnell bis in die mittleren Bronchien, stockt dann und dringt nunmehr ruckweise weiter vor; bedingt dürfte die Erscheinung sein durch das Entweichen der Luft aus den Bronchien. Die sich abzeichnenden astförmigen Schatten sind des öfteren von kleinen Aufhellungen durch eingeschlossene Luftmassen unterbrochen oder es entstehen ähnliche Bilder durch Emulsion des Öls in wäßrigem Bronchialsekret (s. auch Abb. 15, ferner [1], Abb. 46). Mit Peristaltik der Bronchien (vgl. weiter unten) haben *solche* Bilder nichts zu tun.

Abb. 15. Nach Bronchographie rechts normale Bronchien; das Jodöl hat mit Luftblasen bzw. wässerigem Bronchialsekret eine „Emulsion" gebildet! Links Bronchiektasien!

Ist ein ausreichender Füllungsgrad erreicht, wird anschließend die Röntgenaufnahme so schnell als eben möglich vorgenommen. Rasches Arbeiten ist Voraussetzung; wir benötigen selten mehr als 2 Minuten, gerechnet vom Beginn der Sondeneinführung bis zur Fertigstellung der ersten Röntgenaufnahme; wenn keine ganz besonders schwierigen Verhältnisse vorliegen, ist die gesamte Bronchographie in 15, höchstens 20 Minuten, vom Beginn der Anästhesierung angefangen, abzuwickeln. Nach der Aufnahme wird der Katheter aus der Trachea entfernt, jetzt erst setzt meistens Husten ein. Zur weiteren Klärung des Befundes erfolgen noch etwa nötige Aufnahmen in den verschiedenen Durchleuchtungsrichtungen. Besonders wichtig ist bei Vorhandensein bronchiektatischer Höhlen die *Seiten*aufnahme (Lokalisation!) (s. Abb. 16).

Der ganze Vorgang der intrabronchialen Kontrastfüllung ist so einfach, daß man sich wundern muß, daß er vorläufig noch relativ wenig ausgeführt wird. Für die Ambulanz eignet sich diese Diagnostikmethode allerdings trotz ihrer Einfachheit nicht.

Abb. 16. Das seitliche Bronchographie-Röntgenogramm zeigt sehr schön die Wichtigkeit der Aufnahme in dieser Richtung; dies vor allem für die Lokalisation.

Wenn manche Kreise vor der Bronchographie noch eine gewisse Scheu haben, so liegt das wohl daran, daß vielfach Methoden angewendet werden, die einmal ein nur wenig deutliches Bild liefern können oder auch solche, die eine besonders starke Belästigung des Patienten bedeuten.

Franklin und *Orley*[50] sehen, da sich bei Einführung des Katheters in den Kehlkopf mit einer besonderen Zange Schwierigkeiten bei *jungen* Patienten ergaben, eine Verbesserung darin, daß bei Einführung des Katheters durch die Nase nach geringer Anästhesie des Nasenloches, des Oropharynx und Larynx der Katheter stets mühelos in den Larynx geleitet und so jedes Instrument dabei unnötig wurde. *Haslinger*[51] empfiehlt den gleichen Weg, da die Patienten trotz Anästhesie den Schlauch als Fremdkörper empfinden.

Wir halten nach den Erfahrungen mit unserer Technik im allgemeinen diesen „Umweg" für unnötig, zum andern für unpraktischer, da die Kontrolle des Kehlkopfspiegels fehlt und wohl öfter der Katheter in den Oesophagus geraten wird. Die Methode bietet aber einen Ausweg in Fällen wie dem, wo wir bei einem 5jährigen Kinde Kontrastfüllung versuchten, die an sich schon durch große Unruhe erschwert, durch zwei Faktoren unmöglich gemacht wurde: einmal durch einen außerordentlich schmalen Kehlkopfeingang, der zudem noch bei Würgbewegungen durch sich vorlegende hypertrophische Gaumen-Tonsillen unsichtbar wurde.

Zu den Methoden, die unsichere Resultate liefern, gehört das sog. Verschluck-Verfahren. Hier wird Zungengrund und Epiglottis anästhesiert, dann das Kontrastmittel auf den Zungengrund aufgeträufelt. Die Unempfindlichkeit der Epiglottis soll dann dem Jodöl das Eindringen in die Trachea erlauben. Wir haben diese Methode auch bei Kleinkindern versucht, haben aber nie ein halbwegs brauchbares Bild erhalten. Auch im besten Fall tritt eben nur eine ganz geringe Menge des Kontrastmittels wirklich in den Bronchialbaum, der weitaus überwiegende Teil wird nicht vom Oesophagus aufgenommen.

Ebensowenig brauchbare Bilder ergibt die direkte Einträufelung von Jodöl mittels Kehlkopfspritze in die Trachea mit Röntgenaufnahme nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde (z. B. *Abramowitsch* und *Tichorimow*[12]). Auch wenn man von der hohen Viscosität selbst des „dünnflüssigen" Jodipins absieht, die auch noch das Einspritzen enorm erschwert, hat man doch nie die Sicherheit, das Kontrastmittel gerade an die Stelle zu zubringen, an der man es zur Klärung wirklich braucht. Ferner können mit dieser Methode nur kleine Jodölmengen eingebracht werden, die wohl kaum eine ausreichende und vollständige Füllung der etwaigen Höhlen ermöglichen. Wir ersahen im besten Fall, daß Bronchiektasen vorhanden sind, aber nichts über den Grad der bronchiektatischen Veränderungen. Eine chirurgische Behandlung läßt sich auf Grund eines solchen Bildes nicht mit ausreichender Sicherheit unternehmen.

Huizinga[14] empfiehlt den Killianschen Rinnenspatel und mit seiner Hilfe direkte Einführung eines halbsoliden Katheters in die Trachea, unter Umständen ohne Anästhesie anwendbar. Wir haben mit dieser Methode keine eigenen Erfahrungen.

Die Methode des Einstechens einer Injektionsnadel in den Kehlkopf bzw. in die Trachea von außen ist wohl allgemein verlassen, ganz abgesehen davon, daß dabei nur Nadeln mit starkem Kaliber verwendet werden können, die dann mit Wahrscheinlichkeit zum mindesten ein starkes Hautemphysem zur Folge haben. Wir selbst haben vor Jahren mit der Methode ungünstige Erfahrungen gemacht und sie damals schon gänzlich aufgegeben (vgl. auch [3], S. 142).

Merkwürdigerweise wird diese bereits verlassene direkte Injektionsmethode durch die Membrana cricothyreoidea neuerdings wieder gerade für Kinder empfohlen [*E. Fletscher*[19] (Angabe eines besonderen Instrumentariums), *Findlay* und *Graham*[15], *P. F. Armand-Delille*[20] (Methode mit Troikar und Kanüle)]. Wenn vielleicht auch die Technik gegen früher verbessert ist, so können wir uns nach den Erfahrungen mit unserer überaus schonenden Technik auch mit diesen *neuen* Vorschlägen nicht befreunden.

Als besonderen und seltenen Zufall konnten wir einmal die Tracheotomiekanüle zur Bronchographie benutzen.

Das sog. „Intubationsverfahren" mit doppelläufigen Kehlkopftuben (*Baisch*[21]) haben wir nicht benutzt, da wir bei den guten Resultaten unserer Methode keine Indikation zur Anwendung eines anderen Verfahrens sehen. Selbst bei 3—4jährigen Kindern sind wir mit unserer Methode gut zum Ziel gekommen. Das Intubationsverfahren bedeutet unserer Technik gegenüber zweifellos den größeren Eingriff. Wir können *Baisch* nach den *umfassenden* Erfahrungen mit *unserer* Methodik keineswegs beistimmen, wenn er sagt: „Bei Kindern ist die Lungenfüllung mit doppelläufigen Kehlkopftuben die Methode der Wahl." — *Baisch* nennt auch keine Zahlen über den Umfang seiner Erfahrungen.

Versuche, feinverstäubtes Jodipin inhalieren zu lassen, führten leider zu keinem Erfolg; bei günstigen Ergebnissen wäre dies zweifellos die Methode der Wahl geworden.

Von *Bloch* und *Soulas*[47] sowie besonders von amerikanischen Autoren wird darauf hingewiesen, daß in manchen Fällen die Bronchoskopie eine bessere Aufklärung brachte (Einzelbeispiele s. bei [37]). Selbstverständlich wird man auch gerade bei einer Bronchographie mit Hilfe des Bronchoskops (Instillation des Jodöls mit Duodenalsonde durch das Bronchoskop) besonders gute Resultate erzielen können. Die Methode bedeutet aber eine wesentliche stärkere Belästigung des Kranken; sie sollte nicht angewendet werden, wenn man mit einem schonenderen Vorgehen ebenso sichere Resultate erzielen kann.

Die Benutzung des Bronchoskops wird auch deshalb gepriesen, weil damit vorher die sekretgefüllten Bronchien leergesaugt werden können. Man darf sich aber nicht darüber täuschen, daß immer nur ein kleiner Teil der größeren Bronchien entleert werden kann, niemals die kleineren

Bronchialäste, die meistens gerade erkrankt zu sein pflegen. Ein weiterer Mißstand der bronchoskopischen Füllung ist, daß durch die umschriebene Füllung eines gewissen Lungenbezirkes mit Bronchien, Bronchiolen und Alveolen oft das Bild eines größeren Hohlraumes, eines Lungenabscesses vorgetäuscht wird (*Brock*[49]). Bei Kindern wird die Indikation zur Anwendung des Bronchoskops nur selten gegeben sein; solche besondere Indikationen s. bei [47].

Bei der *Bronchiektasie des Kindes läßt uns schon die Katheter-Bronchographie fast immer ausreichende Einblicke gewinnen.*

Von manchen Seiten sind Bedenken geäußert worden über die hohen Mengen Jodes, die auf diese Art in den Körper eingebracht werden. 20 ccm des 40proz. Jodöles sind oft notwendig; in manchen Fällen, besonders bei doppelseitigen Veränderungen, wird die Dosis noch größer. Wenn auch wohl die überwiegende Menge des Kontrastöles sehr bald nach der Füllung wieder ausgehustet wird — wir haben immer wieder gesehen, daß nicht bei der Füllung, sondern erst nach dem Herausnehmen des Gummikatheters der Hustenreflex einsetzt —, so wird doch ein nicht unbeträchtlicher Teil der emporgehusteten Menge gerade von Kindern verschluckt! Auf einer ganzen Reihe unserer Bilder finden sich so sehr schöne gleichzeitige Darstellungen der Luft- und Speiseröhre. Auf den späteren Bildern zeigt sich dann das verschluckte Jodöl zum Teil auf dem Flüssigkeitsspiegel des Magens in Klumpen schwimmend, manchmal auch an der kleinen Kurvatur des Magens entlanglaufend. Es entstehen dann eigenartige Bilder, die dem unerfahrenen oder flüchtigen Beobachter durch klumpige Schatten „bronchiektatische Höhlen" vortäuschen können!

Es ist empfohlen worden, diese Jodölmengen gar nicht erst durch den Verdauungstrakt durchlaufen zu lassen, sondern sie durch Verabreichen eines Brechmittels baldigst wieder nach außen zu befördern. Wir haben das *nie* getan und haben trotzdem keinerlei nennenswerte Jodschädigungen zu sehen bekommen! Unter allen unseren Fällen erlebten wir nur zweimal 8 Tage nach der Füllung ein universelles urtikarielles Exanthem, das aber auch nur sehr flüchtig war. Auf Grund dieser Erfahrung sind wir der Überzeugung, daß eine stärkere Aufspaltung des Jodöles, durch die anorganisches Jod in größeren Mengen frei werden und zu Schädigungen führen kann, *nicht* stattfindet!

Nach Mercks Angaben bleibt Jodipin im Magen unverändert und spaltet auch im Darm nur Spuren von Jod ab. Die Resorption erfolgt vom Darm aus als jodfettsaures Alkali; als solches gelangt das Jodipin zu den Geweben; Nebenerscheinungen sind selten und mild. Wir kontrollierten in jedem Falle die Jodausscheidung im Harn; im allgemeinen war nach wenigen Tagen kein Jod mehr nachweisbar.

Die *Verweildauer des Jodipins* im Bronchialbaum ist verschieden; wie erwähnt, wird der weitaus größte Teil sofort ausgehustet oder verschluckt.

Ein kleiner Teil des Jodöls bleibt intrapulmonal entweder in den bronchiektatischen Höhlen — meniscusartige Spiegel — oder in den Alveolen liegen; auch diese Reste sind meist nach 3—4 Wochen verschwunden; in Ausnahmefällen nach etwa 12 Wochen. Nur vereinzelt, bei schweren Stenosen und schwer veränderten Wänden sahen wir in solch bronchiektatischen Höhlen Jodipinreste noch längere Zeit, in einem Fall nach $1^1/_2$ Jahren. Von anderer Seite wurde in einem Fall Jodöl bis $7^1/_2$ Monate ohne Schaden beobachtet, in einem obduzierten Fall Jodöl (ohne Schädigung) nachgewiesen nach 6 Monaten.

Unsere klinischen Erfahrungen finden ihre experimentelle Bestätigung in den Untersuchungen *Knippings* und *Ponndorfs*[53], die im Gegensatz zu französischen Autoren betonen, daß die Resorption von Jodölen wie von Fetten und Lipoiden durch die Lunge gering und im allgemeinen deshalb mit irgendwelchen Schädigungen durch übergroße Jodresorptionen bei der Bronchographie nicht zu rechnen sei.

In die Alveolen versprengtes und dort liegengebliebenes Jodöl kann einem dritten Untersucher, dem die vorangegangene Bronchographie unbekannt ist, durch die dann etwas verwaschenen Fleckschatten eine Tuberkulose vortäuschen.

Morvay[41] hat neuerdings „Fremdkörpergranulationen" der Lunge nach diagnostischer Bronchographie beschrieben! Leider ist eine weitere Mitteilung über die endgültige Klärung unseres Wissens bisher nicht erfolgt. — Etwas Derartiges haben wir nie beobachten können; auch sonst liegen diesbezügliche Mitteilungen von anderen Autoren mit großer eigener Erfahrung nicht vor. *Lorey* erklärt: Das Jodipin wird von der Bronchialschleimhaut reaktionslos vertragen. (S. dazu die Beobachtungen an Tieren und Menschen von *Brauer* und *S. Lorey*[3]).

Wir selbst verfügen über einen zufälligen Sektionsbefund eines an einer anderen Erkrankung verstorbenen $8^1/_2$jährigen Kindes (L. J. 395/32), bei dem $2^1/_2$ Monate vorher eine Bronchographie wegen beginnender Bronchiektasie von uns vorgenommen war. Eingehende pathologisch-anatomische Untersuchung der Lunge (*Pagel*, Heidelberg) ließ auch mit Fettfärbung keine Jodölreste mehr nachweisen, vor allem aber auch histologisch keinerlei Reizerscheinung am Gewebe, auch nicht an den gesunden Alveolen erkennen.

Nach Beobachtungen *D. H.* und *S. H. C. Ballons*[63, 43] kann im Tierversuch das Jodöl bis zu 8 Monaten in der gesunden Tierlunge in Resten liegen, ohne eine entzündliche Reaktion oder Schäden hervorzurufen. Ein Teil des Öls werde auch durch die Hilusdrüsen aufgenommen, wodurch einmal „verkalkte" Hilusdrüsen vorgetäuscht werden

könnten. In unserem vorerwähnten Fall ließ sich in den Bronchialdrüsen kein Jod mehr nachweisen.

Pallestrini und *Albanese*[46] fanden bei Hunden, denen entweder Tusche in Öl aufgeschwemmt oder Gomenol oder Mentholöl intratracheal ein- oder mehrmals eingespritzt wurde, in den kleinen Bronchien Ulcerationen, in den größeren nur geringe katarrhalische Veränderungen. Diese Versuche bedürfen wohl noch der Kontrolle mit Jodipin, da sie

Abb. 17. 13jähriges Mädchen. Nach Bronchographie; medial Bronchiektasen, lateral jodipingefüllte Alveolen (↙), die weit unter die deckende Zwerchfellkuppe herunterreichen.

den Erfahrungen der Klinik wie auch den Tierversuchen mit Jodölen widersprechen.

In Übereinstimmung mit *Jacchia*[11] sind auch wir der Ansicht, daß dickflüssige Kontrastmittel im allgemeinen den dünnflüssigen vorzuziehen sind (die Viscosität des 40proz. dickflüssigen zu der des 40proz. dünnflüssigen Jodipins verhält sich wie 8:1). Die Kontrastwirkung an sich ist bei beiden Ölen die gleiche; jedoch fließt das dicke Jodöl langsam nieder und haftet an den Bronchialwänden, während das Neo-Jodipin schnell fließt mit geringer Adhäsion an den Wänden und fast sofort in

die Alveolen dringt! Erschwert schon beim dickflüssigen Jodöl die Alveolenfüllung die Deutung des Bildes (vgl. Abb. 18), so ist dies ein besonderer Nachteil des dünnflüssigen Jodipins, dessen schnelleres Eindringen in die Alveolen ein ebenso schnelleres Undeutlichwerden des Gesamtbildes bedingt.

Durch Alveolenfüllung entsteht das bekannte Bild der „Blätter" an den „Ästen" des Bronchialbaumes. Vor lauter „Laub" sind die Äste nicht mehr zu erkennen. Die Füllung der Alveolen kann sogar sackförmige Bronchiektasen vortäuschen (Abb. 17—19). Man muß sich daher sehr davor hüten, jeden Kontrastmittelfleck als Jodölansammlung in einem Hohlraum anzusprechen. Am sichersten schützt vor einem Irrtum die bei uns in *jedem* Falle übliche *Beobachtung* des Einlaufens des Kontrastöles in den Bronchus *vor dem Leuchtschirm*. Bei Hustenstößen wird das dünnflüssige Jodipin wesentlich schneller und leichter in alle übrigen Lungenteile versprengt. Auch konnten wir im Gegensatz zu französischen Autoren[40] nicht immer feststellen, daß eine schnellere Alveolenfüllung mehr für intakten Bronchialbaum, eine solche nur spärlicher Alveolen oder nur der Bronchien (der „Äste") für Erkrankung spräche. Unter unseren jugendlichen Patienten jedenfalls sahen wir isolierte Bronchial„äste"füllungen bei solchen, die keine sonstigen Symptome aufwiesen, andrerseits ausgesprochene Alveolenfüllungen neben deutlichen Bronchiektasien.

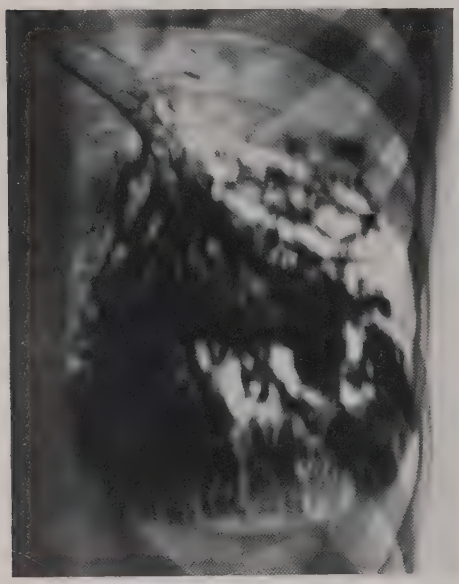


Abb. 18. Vortäuschung von Bronchiektasien durch Alveolenfüllung.

Unseres Erachtens ist das *dick*flüssige 40proz. Jodipin das Mittel der Wahl zur Füllung zwecks Bronchiektasennachweis; nur beim Nachweis von *Ober*lappenbronchiektasen durch Umlagerung wird ein schneller einfließendes dünnflüssiges Mittel einmal den Vorzug verdienen.

Größte *Vorsicht* ist *bei aktiver Tuberkulose* geboten! Man wird in allen Fällen, wo eine Kombination mit Tuberkulose zu vermuten ist, die Indikation zur intrabronchialen Jodölfüllung mit besonderer Zurück-

haltung stellen müssen. Beispiele von Schädigungen bei Tuberkulose sind von *Erlandsson*[60] beschrieben.

Eine Überführung infektiösen Materials vom Mund in die Alveolen kommt bei unserer Technik nur in sehr geringem Umfang in Betracht. Die Gefahr dürfte bei der Bronchoskopie erheblich größer sein. Ent-

Abb. 19. 12jähriges Mädchen. Keine Bronchiektasen, nur normale Alveolenfüllung. Haarscharfe Ausfüllung des Lungenrandes rechts unten (↙) (medial dichtere Alveolenfüllung durch Zwerchfellkuppe und Leberschatten überdeckt, könnte Bronchiektasen vortäuschen).

scheidend ist aber wohl die *praktische* Erfahrung, daß bei unseren zahlreichen Bronchographien auf diese Art niemals Schäden beobachtet wurden.

Von verschiedenen Autoren wird immer wieder verlangt, das *gesunde* Lungengewebe zu schonen. Das ist oft unmöglich! Bei guter Technik wird sich wohl zunächst meist das Jodöl an den Ort seiner Bestimmung

bringen lassen, aber nie oder nur selten wird die Versprengung einer gewissen Menge durch Hustenstöße vermieden werden können. „Fremdkörperpneumonien" haben wir nie beobachtet, nur in ganz vereinzelten Fällen im Röntgenbild eine geringe „Exsudation" (?) um die jodölgefüllten Alveolen gesehen. Verschiedentlich wurde ja auf Pneumonien hingewiesen; nimmt man aber diese Fälle genauer unter die Lupe, so zeigt sich, daß entweder die betreffenden Autoren auch an die Möglichkeit eines zufälligen zeitlichen Zusammentreffens denken (z. B. *Saupe*[37]) oder bronchographiert haben zur Zeit oder kurz nach einem pneumonischen Schub, wie er ja bei Bronchiektatikern gar nichts so Seltenes darstellt. *Brauer* und *Lorey*[3] sahen unter 250 Erwachsenen — Bronchographien einen einzigen Pneumoniefall, wir selbst unter all unseren Fällen nur einmal bei einem besonders schweren Bronchiektasiefall einen auf bronchopneumonische Veränderungen verdächtigen Befund, der bald wieder verschwand. Ob post hoc, ob propter hoc mußte auch hier offen bleiben. Manchmal kann auch ein vorübergehend sekretverstopfter Bronchus täuschen. In einigen Fällen traten nach der Bronchographie für 1—3 Tage leichte Temperatursteigerungen auf, für die sich eine organische Ursache nicht sicher finden ließ. Vielleicht handelte es sich hier um Temperatursteigerungen durch geringe Jodresorption; sie werden von *Brauer* und *Lorey*[3], die sie bei Erwachsenen ebenfalls beobachteten, so gedeutet. Perkutorische oder auskultatorisch deutliche Veränderungen als Ausdruck oder Folge des eingebrachten Jodipins wurden entsprechend der vorerwähnten Beobachtungen im *gesunden* Gewebe fast nie festgestellt, während über den bronchiektatisch veränderten Partien die Rasselgeräusche — leicht erklärlich — vorübergehend etwas zunahmen.

Viel umstritten wurde die Frage der *Peristaltik* der *Bronchien*. Neben deutlicher in- und exspiratorischer Vergrößerung bzw. Verkleinerung bronchiektatischer Höhlen konnten wir wiederholt auch Bewegungen im Bronchialbaum beobachten, die durchaus im Sinne einer Peristaltik deutbar waren. Während *Duken*[29] noch 1927 eine Peristaltik sowohl nach Tierversuchen wie nach Beobachtungen am Menschen ablehnte, auch *Jacobaeus*[61] noch 1929, häufen sich in letzter Zeit die Stimmen, die die Beobachtungen von *Brauer* und *Lorey*[3], *Reinberg*[34, 35], *Scherl* (Ausführliches s. bei *Brauer-Lorey*[3], 162—166) im Sinne einer Peristaltik bestätigen (so *Bullowa* und *Gottlieb*, ferner *Popovic*[57], *Uspensky* und *Helfon*[8], *Macklin*[58], *Schott*[69] [S. 39]); während die meisten Beobachtungen früher nur am Leuchtschirm gemacht waren, konnten *Hudson* und *Jarre*[59] mit ihrer „Cin-ex-Camera" durch kinematographische Aufnahmen den Peristaltikmechanismus festhalten. Diese Feststellungen waren auch von großer Bedeutung für den verzögerten Entleerungsmechanismus der Bronchien bei Bronchiektasie

und erst erkennbar durch die Bronchographie. In diesem Zusammenhang sei noch kurz auf die wichtigen Untersuchungen *Luisadas*[67] über die Lunge als contractiles Organ — „Elektrobronchogramm" — hingewiesen sowie die Versuche von *Eichler* und *Mügge* über Messung der Bronchialweite am lebenden Tier[68].

Der Vollständigkeit halber wird noch erwähnt, daß *Jacobaeus* und seine Mitarbeiter[61] mittels Einführung von mit Sudan gefärbtem Lipiodol die Entleerungszeit der Bronchien prüften. Sie fanden bei Gesunden eine Entleerungszeit von 4—8 Stunden. Bei chronischer Bronchitis war die Entleerungszeit manchmal normal, manchmal — besonders bei rezidivierender Bronchitis — bis zu mehreren Tagen verlängert. Fast regelmäßig war sie verlängert bei Bronchiektasen, dabei öfter verschieden auf jeder Seite, auf der besseren weniger als auf der schlechten.

Sehr interessante Bilder sahen wir bei Beobachtung der *intrapulmonalen Versprengung* des in die Bronchien des oder der Untergeschosse eingefüllten Jodipins durch Hustenstöße. Besonders ist das der Fall bei Versprengungen aus dem rechten Untergeschoß in die Gegend zwischen 2. und 4. Rippe links, in die Gebiete unterhalb der Schlüsselbeine, also an die Stellen, wo wir des öfteren auch gerade bei Kindern und Jugendlichen das tuberkulöse sog. Frühinfiltrat entstehen sehen! Auf diese Beobachtung, die auch *Duken* und *Erbsen* machten, wies *Wiese* schon im Handbuch der Kindertuberkulose **1** hin.

Auch für Studien über Varianten wie über die Entwicklung des Bronchialbaumes, seine Topographie und andere Fragen vermag die Jodipinfüllung wichtige Hinweise zu geben.

Nach der Art der Bronchialverzweigung und Lungenlappenverteilung kann aus dem Kontraströntgenbefund gelegentlich einmal die Diagnose der Lungenmißbildung am *lebenden* Menschen gestellt werden; wir sahen so wiederholt stark von der Norm abweichende Abzweigungen und Verlauf der Oberlappenbronchien. Eindrucksvoll und anschauliche Einblicke eröffnend sind auch durch die Jodölwandbeschläge die Bilder bei Verziehung der Trachea und Bronchusstenosen; zur letzteren Frage und ihrer ätiologischen Bedeutung für die Genese von Bronchiektasen behalten wir uns noch besondere Stellungnahme vor (Abb. 20).

In letzter Zeit haben wir bei der Bronchographie einige besonders *auffallende Befunde* gesehen. Es handelte sich um dichte Schattenflecke von beträchtlicher Größe (3—5markstückgroß) im Unterfeld bzw. in den unteren Teilen des Mittelfeldes, die den Eindruck größerer intrapulmonaler, Jodipin gefüllter Höhlen hervorriefen; das um so mehr, als sie auch recht scharf begrenzt erschienen. Die Schatten wurden auch zunächst so gedeutet; doch war auffallend, daß wir sie früher trotz schon großer Beobachtungsreihen nie gesehen hatten, während jetzt

innerhalb weniger Wochen mehrere beobachtet wurden. Das gab zu denken, zumal diese Füllungen von einem in der Technik der Füllung noch weniger erfahrenen Assistenten vorgenommen worden waren.

Der erste Fall betraf einen 8jährigen Jungen (583/31), klinisch Verdacht auf Bronchiektasen im linken Unterlappen, deshalb Jodipinfüllung. Bei der Füllung war laut Protokoll der Junge sehr unruhig, der Katheter lag im linken Hauptbronchus, der scharf abgeknickt war. Bei Einfüllung des Jodöles zeigt sich rasch eine etwa apfelgroße Jodölansammlung links, die zunächst als intrapulmonaler Hohlraum angesprochen wurde. In den folgenden Tagen machte der Patient weiter Hängelage, die Höhle entleerte sich aber nicht, und auf dem Röntgenschirm bot sich immer das gleiche, unveränderte Bild. — Der nach der Füllung sofort angefertigte Film zeigte die Kontur des Jodölfleckes sehr unregelmäßig, stellenweise Zacken und Nischen. Eine 10 Minuten später aufgenommene Seitenaufnahme aber zeichnete die seitlichen und unteren Begrenzungen des Schattens schon ziemlich scharf, die obere dagegen noch zackig und wellig. Dieses Bild blieb mehrere Tage bestehen. Dann wurde aus diagnostischen Gründen für einige Tage ein Pneumothorax angelegt. Bei genauer Beobachtung dieses Films gewann man den Eindruck, daß das Jodöl unmittelbar subpleural lag (Abb. 22), ein Eindruck, der durch eine ganz leichte Vorbuchtung des Schattens auf einer anderen Aufnahme noch verstärkt wurde.

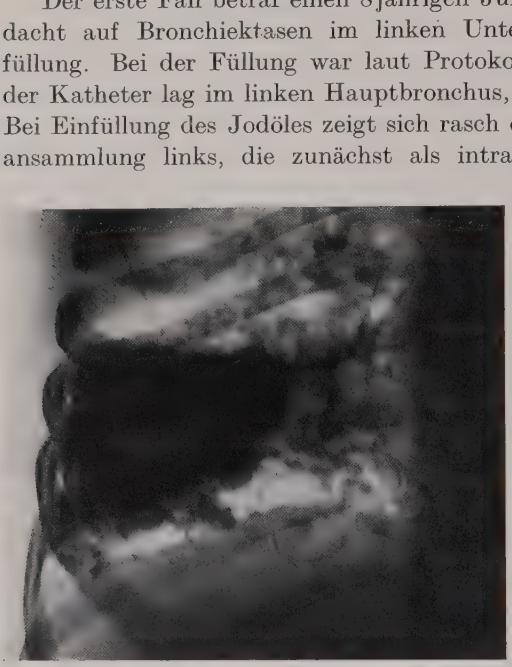


Abb. 20. Alveolenfüllung und subpleuraler Jodipinaustritt. Scharfe Begrenzung des Jodipinschattens an der seitlichen Lungengrenze.

Bei der Füllung von Leichenlungen mit Formalin vom Bronchialbaum aus zum Zwecke der Härtung war uns schon früher aufgefallen, daß bei *tiefem* Einführen der Kanüle in den Bronchialbaum schon bei ganz *geringem* Injektionsdruck die Flüssigkeit schnell in Blasen subpleural austrat, gelegentlich sogar unter flächenhafter Loslösung der visceralen Pleura (Abb. 21 und 22.)

Ein solcher Vorgang dürfte sich auch hier abgespielt haben. Wie aus dem Protokoll hervorgeht, war der Junge bei der Füllung sehr unruhig, was wieder zu möglichst raschem Vorgehen Veranlassung gab.

Der weit im Bronchialast vorgeschobene Katheter hat diesen wahrscheinlich verschlossen, so daß schon ein relativ geringer Druck genügte, um einen subpleuralen Jodipinaustritt herbeizuführen. Möglicherweise wurde auch instinktiv, um bei dem unruhigen Kinde mit der Bronchographie bald zu Ende zu kommen, mit stärkerem Druck gearbeitet. Diese Vermutung wurde gestützt durch ein weiteres, noch später angefertigtes Bild, das keinesfalls mehr eine größere Höhlenbildung erkennen ließ, wohl aber dem Bild einer dichten alveolären Füllung entsprach.

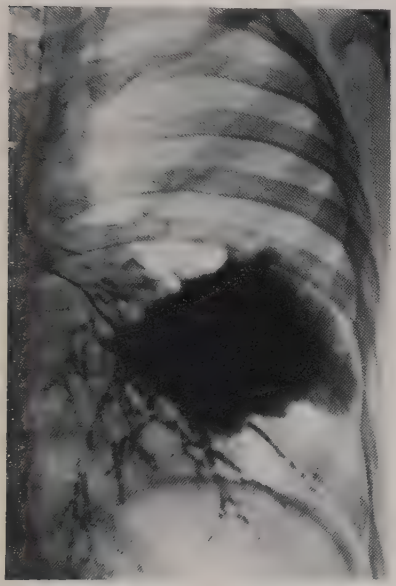


Abb. 21. Alveolenfüllung und subpleuraler Jodipinaustritt: intrapulmonalen Hohlraum vortäuschend.

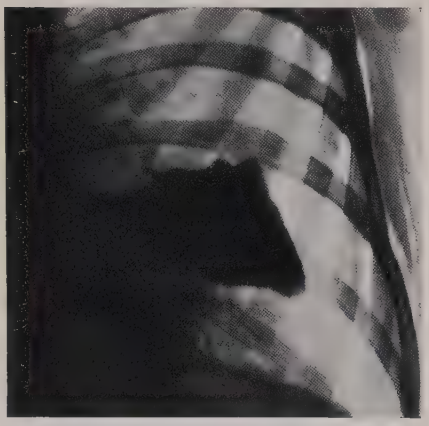


Abb. 22. Derselbe Fall wie Abb. 21 nach vorübergehender Anlegung eines diagnostischen Pneumothorax; haarscharfe Begrenzung des Jodipinschattens, dicht subpleural.

Ein zweiter Fall betraf ein $4^1/_4$jähriges Mädchen (852/31) mit Bronchiektasen beider Lungen. Bei der Füllung waren hier größere Schattenflecke medial im rechten Unterfeld aufgetreten. Bei einem dritten Fall (804/31) — $4^1/_2$jähriger Junge mit Bronchiektasenverdacht — lag der Katheter bei der Füllung tief im rechten Hauptbronchus, bis in die Mamillargegend vorgeschoben. Beim Injizieren des Jodöles traten ausnahmsweise gleich zu Beginn der Füllung Hustenstöße auf, unter denen sich eine „randständige Höhle" füllte. Der Schatten nahm bei weiterer Füllung an Intensität zu. Auf dem Röntgenfilm war deutlich eine dichte alveoläre Füllung von dreieckiger Form, ähnlich dem Bild des Lungeninfarktes, zu sehen. Das Jodipin lag hier entsprechend dem Lungenlobulus noch in den Alveolen bzw. auch im interstitiellen Gewebe; zum Austreten unter die Pleura visceralis war es noch nicht gekommen, weil die Füllung gleich abgebrochen wurde. Nach völligem

Verschwinden der alten Jodölreste wurde 8 Wochen später der Junge noch einmal bronchographiert, wobei sich jetzt ein völlig normales Bronchialbild ergab.

Wir haben dann noch *experimentell* den Beweis für die Richtigkeit unserer Anschauung geführt. Schon bei einer früheren Kontrastfüllung einer menschlichen Leichenlunge hatten wir die Schattenbildung der dichten alveolären Füllung vorgewiesen. Für den Nachweis des subpleuralen Jodipinaustrittes stand uns keine geeignete Kinderlunge zur Verfügung. Wir haben deshalb bei einer völlig intakten blutfrischen Kälberlunge einen Gummikatheter tief in den Bronchialbaum eingeführt, so weit, daß er sich nicht weiter vorschieben ließ. Dann wurde unter relativ *leichtem* Druck Jodipin eingefüllt bei gleichzeitiger fortdauernder Röntgenkontrolle. Die Füllung ließ sich ausgezeichnet beobachten. Da durch die tiefe Lage des Katheters eine rückläufige Bewegung des Jodöles nicht möglich war, genügte schon eine geringe Menge zur Erzielung eines guten Bronchialbildes. Bei weiterer Injektion zeigte sich allmählich an Intensität stark zunehmende Alveolenfüllung, die schließlich einen scharf konturierten ganz massiven Schatten ergab. Bei der Besichtigung dieses Präparates von außen war jetzt sehr schön das Austreten von Jodipin unter die viscerale Pleura zu erkennen. Das Röntgenbild zeigt eine weitgehende Parallele zu dem klinischen Befund (Abb. 23 und 24). Aus diesen Beobachtungen ergeben sich einige wich-

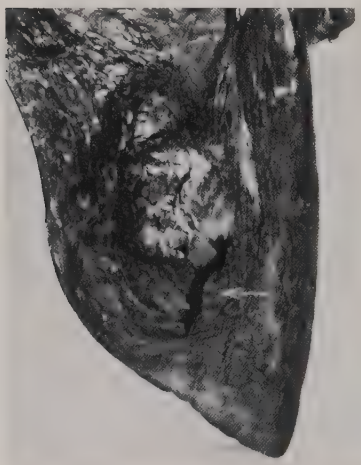


Abb. 23. Subpleuraler Jodipinaustritt bei Füllung eines kleineren Bronchus (Kälberlunge) unter Druck (↙).

Abb. 24. Röntgenbild zu Abb. 23, Alveolenfüllung und subpleuraler Jodipinaustritt, experimentell an Kälberlunge; dasselbe Bild ließ sich auch an der Leichenlunge eines Kindes hervorrufen.

tige Forderungen: *Der Katheter darf zur Füllung keinesfalls zu tief in den Bronchialbaum eingeführt werden;* es genügt völlig, wenn man ihn zunächst nur ganz wenige Zentimeter unterhalb der Bifurkation in den Hauptbronchus der zu füllenden Seite bringt. Die Verteilung des Jodöls in dem zu untersuchenden Bezirk kann bequem durch mehr oder weniger starkes Seitwärtsneigen des Patienten bewirkt werden. Keinesfalls darf der Katheter das Lumen eines Bronchus völlig ausfüllen und dadurch dem Jodipin, das keinen Platz mehr im Bronchialbezirk findet, den Rückweg versperren. Weiter ist darauf zu achten, daß die Injektion nicht unter Druck vorgenommen wird!

Erwähnt werden soll noch eine interessante Beobachtung von *Sparks*[30]: In einem Falle von Atelektase eines Teils des linken Unterlappens war auf dem Röntgenbild ein dreieckiger, den Herzschatten und Herzzwerchfellwinkel überlagernder Schatten sichtbar, dessen Dichte nicht gleichmäßig war, sondern Aufhellungen im Sinne von Bronchialbaumerweiterungen erkennen ließ. Die Bronchographie ergab zunächst rechts ein normales Bronchialsystem. Während dieser Füllung verschwand aber der dreieckige Schatten des linken Unterfeides vollkommen! Er trat auch nicht wieder auf, als eine Füllung des linken Bronchus eine Erweiterung sämtlicher Bronchialäste des linken Unterlappens ergab. Es hat sich also um eine Atelektase durch Schleimverstopfung eines der größeren Bronchien des linken Unterlappens gehandelt. Durch Aushusten dieses Schleimpfropfes bei der ersten Bronchographie wurde das betreffende Lungengebiet wieder lufthaltig.

Bei entsprechender Vorsicht haben wir auch bei *wiederholten* Kontrastfüllungen keine Schädigung gesehen. Wiederholte Bronchographie kann in unklaren Fällen nötig werden; sie war uns von größtem Wert, z. B. zur Kontrolle des Einflusses chirurgischer Therapie. Diese Kontrollbefunde waren es in erster Linie, die *Wiese*[36, 40, 54, 56]) den Pneumothorax nur noch bei ganz frischen Fällen anwenden ließen und ihn von der Phrenicusexairese oder Thorakoplastik (Röntgenogramme dazu s. bei *Wiese*[36]) bei der Bronchiektasie zur Anwendung der extrapleuralen Plombierung, zunächst einseitig, in letzter Zeit auch doppelseitig, führten! Bei jüngeren, zur Operation zur Zeit noch nicht geeigneten Kindern ist die Methode wertvoll zur jährlichen Kontrolle, wann der örtliche Befund zur Operation drängt.

Bleibt das Jodöl längere Zeit in den bronchiektatischen Höhlen liegen, so ist manchmal ein *therapeutischer Effekt* scheinbar unverkennbar. Die Sputummengen und Foetor gehen deutlich — wenigstens vorübergehend — zurück. Wir haben deswegen auch in einigen Fällen zunächst das Abhusten des Jodipins durch kleine Narcoticagaben unterdrückt, um eine möglichst lange Einwirkung zu erzielen. Beobachtungen im günstigen Sinne liegen auch vor von *Brauer*, *Lorey*,

Ochsner, *Jacobaeus*, *Reverdin*, *Nicaud* und *Dollfus*, *Sgalitzer* u. a. Da aber der therapeutische Effekt kein nachhaltiger war, sind wir wieder davon abgekommen und konnten uns zu *wiederholten* örtlichen Jodipininstillationen *nur* aus therapeutischen Gründen, die neuerdings für Erwachsene stärker empfohlen werden, nicht entschließen.

Wir stimmen ohne weiteres mit *den* Autoren überein, die für die Bronchographie beim Kinde eine strikte Indikation (s. oben) verlangen. Das wurde von *Wiese* in seiner Monographie[1] 1927 auch schon deutlich betont: „Auf keinen Fall darf das schöne demonstrative Röntgenbild allein eine Indikation zur Kontrastdarstellung geben." — Andrerseits müssen wir nach unseren ausgiebigen Erfahrungen sagen, daß die Bronchographie mit Jodipin heute einen gesicherten und wichtigen Bestandteil unseres diagnostischen Rüstzeuges darstellt, der bei entsprechender Erfahrung und Vorsicht einen ungefährlichen, bei der zu fordernden Geschicklichkeit auch eine keineswegs so eingreifende Maßnahme darstellt, als sie manchmal nach mißglückten Versuchen von weniger Geübten dargestellt wird. Für Diagnostik, Prognostik und Indikation zu zielbewußter, *aktiver* Therapie ist die Bronchographie schlechthin in den meisten Fällen unentbehrlich.

Literaturverzeichnis.

[1] *Wiese, O.*, Die Bronchiektasien im Kindesalter. Monographie. Berlin: Julius Springer 1927. — [2] *Winternitz, H.*, Über Jodöle und ihr Verhalten gegenüber Körpergeweben. (Vergleich zwischen Jodipin und Lipiodol.) Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 40. — [3] *Brauer-Lorey*, Die röntgenologische Darstellung der Bronchien mittels Kontrastfüllung. Erg. med. Strahlenforsch. **3** (1928). — [4] *Lorey*, Über die Kontrastfüllung der Bronchien mit Lipjodol und Jodipin. Fortschr. Röntgenstr. **36**, 29—33 u. 39 (1927). — [5] *Rad, A.*, Die Füllung des Bronchialbaumes mit Jodölen und Bromipin. Wien. klin. Wschr. **39**, 1011 (1926). — [6] *Armand-Delille, P., G. Duhamel* et *P. Marty*, Le diagnostic de la dilatation bronchique chez l'enfant au moyen du lipiodol. Presse méd. **1924**, Nr 39. — [7] *Schilling, K.*, Darstellung des Bronchialbaumes durch intratracheale Lipiodol- bzw. Jodipinfüllung. Fortschr. Röntgenstr. **36**, 2. — [8] *Uspensky, A.*, u. *A. Helfon*, Die Bedeutung der Röntgenstrahlen für die Erforschung der Bronchiektasien. Fortschr. Röntgenstr. **44**, 635—644 (1931). — [9] *Graham, St.*, The technique of the intrapulmonary injection of lipiodol. Glasgow med. J. **108**, 180 bis 184 (1927). — [10] *Lorey*, Über Bronchographie. Fortschr. Röntgenstr. **34**, 8, 127 bis 129 (1926). — [11] *Jacchia, P.*, Sind bei Bronchographien dick- oder dünnflüssige Kontrastmittel vorzuziehen? Röntgenprax. **2**, 1045—1051 (1930). — [12] *Abramowitsch* u. *Tichorimow*, Zur Frage der Einführung einer Kontrastsubstanz in die Bronchien. Fortschr. Röntgenstr. **34**, H. 1/2. — [13] *Goedecke, R.*, Vergleichende Untersuchungen über Jodipin, Lipjodol und Kontrastol. Röntgenprax. **1**, 466 bis 472 (1929). — [14] *Huizinga, E.*, Über Bronchiektasien bei Kindern. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1929 II**, 4606—4612. — [15] *Findlay, L.*, u. *St. Graham*, Bronchiektasien im Kindesalter. Arch. Dis. Childh. **2**, 71—96 (1927). — [16] *Curschmann, W.*, Beitrag zur Technik der Bronchographie. Beitr. Klin. Tbk. **72**, 713—724 (1929). — [17] *Knüppel, H.*, Die Bedeutung der Bronchographie für die Differentialdiagnose

„Oberlappentuberkulose" oder „Bronchiektasien" im Oberlappen. Z. Tbk. **53**, 299 bis 304 (1929). — [18] *Brown, R. G.*, Der Gebrauch des Lipiodols zur Injektion in die Bronchien und Bronchiektasien bei Kindern. Med. J. Austral. **2**, 506—510 (1927); ref. Zbl. Tbk.forsch. **28**, 812 (1928). — [19] *Fletcher, E.*, Eine neue Methode der Lipiodolinjektion. Brit. med. J. **1931**, Nr 3696, 846. — [20] *Armand-Delille, P.-F.*, et *J. Leunda*, Injection intrabronchique de lipiodol chez l'enfant au moyen d'une nouvelle technique. Presse méd. **1930**, Nr 22. — [21] *Baisch, A.*, Doppelläufige Kehlkopftuben für Lungenfüllungen zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken. Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1166—1168. — [22] *Simon*, Zur Frage der Bronchiektasien und der Kontrastdarstellungen der Bronchien. Z. Tbk. **52**, 6 (1929). — [23] *Hartung, A*, Über Bronchiektase. Amer. J. Roentgenol. **22**, 120 (1929). — [24] *Schlack, H.*, Bronchiektasen im Kindesalter, ihre Diagnose und Prognose. Tuberkulose **1927**, Nr 7. — [25] *Hedblom, K. A.*, Diagnose und Behandlung der Bronchiektasie. J. amer. med. Assoc. **89**, 1384—1390 (1927). — [26] *Herms, J.*, u. *C. Mumme*, Kongenitale Bronchiektasie und Cystenlunge. Beitr. Klin. Tbk. **77**, 701—716 (1931). — [27] *Wiese, O.*, Röntgenbefunde nichttuberkulöser intrapulmonaler Höhlenbildungen. Beitr. Klin. Tbk. **67**, 220—224 (1927). — [28] *Hünermann, C.*, u. *H. Sievers*, Angeborene cystische Lungenmißbildungen im Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **50**, 451—460 (1930). — [29] *Duken, I.*, Klinische und experimentelle Studien zur Pathogenese und Diagnostik der Bronchiektasie im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **44**, 1—60 (1927). — [30] *Sparks, I. V.*, An unusual case of bronchiectasie. Brit. J. Radiol. **4**, 30—31 (1931). — [31] *Panow, N. S.*, u. *A. M. Gelfon*, Über die Bronchographie bei Bronchiektasien der Kinder. Jb. Kinderheilk. **131**, 348—361 (1931). — [32] *Wallgren, A.*, Der basale Dreieckschatten und seine diagnostische Bedeutung. Beitr. Klin. Tbk. **69**, 641—655 (1928). — [33] *Duken, I.*, Zur Frage der Lungenmißbildung und ihrer klinischen und röntgenologischen Diagnostik im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **84**, 108—119 (1928). — [34] *Reinberg, S. A.*, Über sogenannte trockene Bronchiektasen. Beitr. Klin. Tbk. **67**, 507—517 (1927). — [35] *Rist, E. L.*, *Gally* et *A. Soulas*, Bemerkungen über einen Fall von Bronchiektasie mit Blutungen der durch Röntgenuntersuchung nach Einspritzung von Lipiodol in die Bronchien festgestellt wurde. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **43**, Nr 5, 159—162 (1927). — [36] *Wiese, O.*, Aktive (chirurgische) Therapie bei den Bronchiektasien der Kinder. Beitr. Klin. Tbk. **75**, 195—205 (1930). — [37] *Vinson, P. P.*, u. *W. S. Lemon*, Grenzen im Gebrauch des Lipiodol bei der Diagnosenstellung von Lungenleiden. Med. Clin. N. Amer. **10**, 553—562 (1926). — [38] *Saupe, E.*, Erfahrungen beim Vergleich von Röntgenbefunden an den Lungen mit den Ergebnissen der Autopsie. Röntgenprax. **2**, 193—211 (1930). — [39] *Wierig, A.*, Die Technik der Bronchographie. Fortschr. Röntgenstr. **35**, 787 bis 789 (1927). — [40] *Wiese, O.*, Chirurgische Behandlung kindlicher Bronchiektasen. Mschr. Kinderheilk. **53**, 36—45 (1932). — [41] *Bonnamour, Badolle* et *Gaillard*, Le Radio-Diagnostique dans les affections broncho-pulmonaires par le Lipiodol. Paris 1929. — [42] *Forestier, I.*, The X-ray examination of respiratory cavities with iodised oil (lipiodol). Ann. of. Clin. med. **4**, 869—883 (1926). — [43] *Ballon, H.C.*, Lipiodol bei Lungentuberkulose; experimentelle, klinische und pathologische Studien. Frankf. Z. Path. **36** (1928). — [44] *Morvay, E.*, Fremdkörpergranulationen der Lunge nach diagnostischer Bronchographie. Röntgenprax. **3** (1931). — [45] *Brown, A. L.*, The fate of iodized oil (lipiodol) in the lungs. Surg. etc. **46**, 597 bis 601 (1928). — [46] *Pallestrini, E.*, u. *E. Albanese*, Ist die intratracheale Verabreichung von medikamentösen Ölen wirklich unschädlich? Giorn. Accad. Med. Torino **93**, 37—45 (1930); Ref. Zbl. Tbk.forsch. **34**, 697 (1931). — [47] *Bloch, A.*, u. *A. Soulas*, Bronchoskopie im Kindesalter. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **29**, 398 bis 402 (1931). — [48] *Burrell, L. S. T.*, The value of lipiodol in the diagnosis of

intrathoracic disease. Brit. J. Radiol. **1928**, Nr 1. — [49] *Brock, R. C.*, The use of lipiodol in bronchography. Guy's Hosp. Rep. **81**, 444—452 (1931). — [50] *Franklin, Ph.*, u. *A. Orley*, Eine einfache Technik, das Lipiodol in die Lungen zu führen. Brit. med. J. **1931**, Nr 3696, 847. — [51] *Haslinger, F.*, Zur Technik der Bronchographie. (Transnasale Methode der Instillation.) Wien. med. Wschr. **1931 II**, 1571—1572 u. 1620—1621. — [52] *Lehmke, C.*, Technik und Bedeutung der Bronchographie. Zbl. Tbk.forsch. **30**, 129—131. — [53] *Knipping, H. W.*, u. *W. Ponndorf*, Über die Füllung der Lungen mit Jodöl. Beitr. Klin. Tbk. **63**, 329—359 (1926). — [54] *Wiese, O.*, Lungenkollapstherapie im Kindesalter. Zbl. Tbk.forsch. **34**, 521 bis 551 (1931). — [55] *Amako, T. H.*, Über die bactericide Wirkung des Jodipins gegenüber Tuberkelbacillen und anderen Bakterien. Z. Tbk. **58**, 178—183 (1930). — [56] *Wiese, O.*, Der derzeitige Stand der Lungenkollapstherapie im Kindesalter auf Grund eigener Erfahrungen. Z. Tbk. **60**, 406—419 (1931). — [57] *Popovic, L.*, Studien aus der Bronchographie. Fortschr. Röntgenstr. **40**, 821—833 (1929). — [58] *Macklin, C. Ch.*, Functional aspects of bronchial muscle and elastic tissue. Arch. Surg. **19**, 1212—1235 u. 1244—1245 (1929). — [59] *Hudson, W. A.*, and *H. A. Jarre*, Functional Studies of the tracheo-bronchial tree. Brit. J. Radiol. **2**, 523—533 (1929). — [60] *Erlandsson, S.*, Über Komplikationen bei intratrachealer Lipiodolfüllung. Beitr. Klin. Tbk. **76**, 105—120 (1930). — [61] *Jacobaeus, H. C.*, *G. Selander* and *N. Westermark*, Attempt at a clinical functional test of the emptying capacity of the bronchi. Acta med. scand. (Stockh.) **71**, 379—437 (1929). — [62] *Davis, I. D.*, Anatomische Varianten des normalen Tracheobronchialbaums. Arch. of Otolaryng. **9**, 404—413 (1929). — [63] *Ballon, D. H.*, u. *H. C.*, Der Effekt von Lipiodolinjektion und das Verschwinden der Kontrastfüllung in normalen und kranken Lungen. Canad. med. Assoc. J. **17**, Nr 4; ref. Zbl. Tbk.-forsch. **28**, 811. — [64] *Schott, E.*, Der Husten. Jkurse ärztl. Fortbildg **1930 II**. — [65] *Reinberg*, Röntgenstudien über die normale und pathologische Physiologie des Tracheobronchialbaumes. Fortschr. Röntgenstr. **32**, 5. — [66] *Büllmann, G. A.*, Zur Frage der endolaryngealen Therapie bei Bronchiektasie. Röntgenprax. **4**, 871 bis 873 (1932). — [67] *Luisada, A.*, Die Lunge als contractiles Organ. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 657—687 (1930) und **77**, 460—470 (1931). — [68] *Eichler, O.*, u. *H. Mügge*, Zur Methodik der Messung der Bronchialweite am lebenden Tier. Arch. f. exper. Path. **159**, 613—632 (1931).

Landeshut i. Riesengeb., Kaiser Wilhelm-Kinderheilstätte.

(Mitteilung aus der Kinderklinik der Debrecener Ung. Kgl. Tisza-István-Universität. Direktor: Dr. *Zoltán v. Bókay.*)

Angaben zur Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes im Säuglingsalter.

Von

Dr. **Ladislaus v. Kostyál,**

Assistent.

Mit 7 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 22. November 1932.*)

Die Reaktionen im menschlichen Organismus sind im allgemeinen sehr komplizierte Prozesse. Besonders aus dem Grunde kompliziert, weil zahlreiche verschiedene Organe zu gleicher Zeit an der Regulation teilnehmen, deren Aufgabe die Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes im Organismus ist. Diese Reaktionen treten stoßartig und einander abwechselnd ein, da gerade aus dem Grunde ein gleichzeitiges Auftreten sämtlicher Organe benötigt wird, damit auf die Funktion der anderen Faktoren, besonders gegenüber ihrer Überkompensation, eine Kontrolle ausgeübt werde. Die Aufgabe des antagonistischen Organs ist, die Überkompensation im Gleichgewicht zu halten bzw. dieselbe zu unterdrücken. So entsteht eine ständige Wellenbewegung, die nur dann in größeren Ausschwingungen kulminiert, wenn ein größeres Plus durch Resorption oder auf anderem Wege in den Organismus gelangt oder ein neueres Minus zwecks Energieerzeugung ihm entzogen wird. Natürlich können die gleichen Veränderungen auch im Falle von Erkrankung des Organismus zustandekommen.

Wenn wir einen bereits entwickelten oder fast entwickelten Organismus aus irgendeinem Gesichtspunkte des Stoffwechsels unter physiologischen Umständen untersuchen, so werden wir im Ruhezustande des Organismus bloß ganz geringe Schwankungen beobachten, und dies nennen wir den Gleichgewichtszustand. Diese kleinen Schwankungen sind oft kaum bemerkbar und kommen praktisch nicht in Betracht. Sowohl die ganze Assimilation wie auch die Dissimilation verlaufen somit in Form der Summe dieser ständigen kleinen und großen Reaktionswellen. Die zahllosen kleineren und größeren Prozesse des ganzen Stoffwechsels verlaufen in der Weise, daß sie sich aus kleinen Details mosaik-

artig zusammenstellen, so daß wir ein ständiges Gleichgewicht, ein unveränderlich vollkommenes Bild sehen, wenn wir das Ganze auf einmal überblicken, als ob wir einem ununterbrochen Unbeweglichen gegenüberstehen würden, in dem nur hier und da etwas Unebenes kurz hervorschaut, um im nächsten Augenblick wieder einer vollkommenen Ordnung zu weichen.

Jedoch nicht einmal annähernd bekommen wir dieses Bild, wenn wir den Wasserhaushalt der Säuglinge zu analysieren versuchen. Weder im Ganzen, noch in seinen Details ist der Verlauf des Wasserwechsels ein gleichmäßiger. Auch die Mitteilungen von *Finkelstein* und seiner Schüler, ferner die genauen und ausführlichen Untersuchungen von *Rominger*, *Bratusch-Marian*, *Bosch*, *de Rudder*, *Pahnke*, *Ohlmann* und *Hecht* haben wieder bloß das eine bewiesen, daß der Wasserhaushalt der Säuglinge sehr kompliziert und aus zahllosen kleinen Reaktionen zusammengesetzt ist. Die Untersuchungen und Beobachtungen der genannten Autoren bezogen sich auf das ganze Gleichgewicht des Wasserhaushaltes und waren berufen, besonders die Rolle des Salz- und Eiweißstoffwechsels im Wasserhaushalte oder die qualitative und quantitative Art der Ausscheidung des in den Organismus eingeführten Wassers zu klären. Wir versuchen ein Teilchen des großen Mosaiks separat zu untersuchen, um es nachher in den ganzen Prozeß einzufügen — in der Meinung, daß auch die Änderung einer solchen Reaktion der pathologischen Fälle Einblick in die uns sich darbietende Gleichgewichtsstörung gewähren kann.

Diese unsere Arbeit ist eigentlich ein Teil derjenigen Untersuchungsserie des Wasserhaushaltes, die wir an unserer Klinik bereits seit mehr als 2 Jahren fortsetzen. Der Zweck unserer gegenwärtigen Arbeit ist, zu ermitteln, *wie die Eiweißfraktionen des Blutes in Zusammenhang mit der Wasserzufuhr quantitativ sich ändern, in welchem Zusammenhang damit sich die Wasserausscheidungsfähigkeit der Niere befindet, in welchem Maße die Wasseraffinität der Haut und des subcutanen Bindegewebes und damit in Zusammenhang die Perspiratio insensibilis sich ändern.* Diesbezügliche Untersuchungen an erwachsenen Kindern haben wir bereits bei einer anderen Gelegenheit beschrieben (*Kostyál*). An dieser Stelle befassen wir uns mit unseren bei Säuglingen gemachten Erfahrungen und vergleichen miteinander unsere bei Gesunden und Kranken gefundenen Werte.

Aus den bisherigen Untersuchungen zeigt sich folgendes mit Bestimmtheit: *1. nach einem Wassertrunk entsteht im Organismus eine Gewebe-Blut-Niere-Wasseraustauschreaktion, die unter pathologischen Umständen Veränderungen unterworfen ist; 2. die Wasserresorption der Haut und des subcutanen Bindegewebes nimmt unter gewissen Umständen ab oder zu. Fraglich ist, ob die Haut des Säuglings an dieser Reaktion,*

die seitens des Organismus in dem Falle zustande kommt, wenn Wasser in den Organismus gelangt, teilnimmt, und falls ja, ob diese Tätigkeit der Haut nachweisbar ist, ferner welcher Zusammenhang mit der Verschiebung der Blutkolloide, mit der Änderung der Blutkonzentration, mit der Perspiration und endlich mit der Funktion der Nieren besteht. Auch fragten wir uns, wie sich die Reaktion unter pathologischen Umständen ändert.

Zur Klärung dieser Fragen haben wir unsere Untersuchungen teils an gesunden, teils an kranken, besonders an dystrophischen Kindern angestellt.

Unsere Methodik war folgende: Morgens 6 Uhr, auf nüchternem Magen, gaben wir statt der ersten Mahlzeit eine der Säuglingsdosis entsprechende Wassermenge durch die Nasensonde ein. Vor der Wassergabe wurde das Körpergewicht genau bestimmt. Bei Knaben brachten wir eine Eprouvette an, bei Mädchen applizierten wir einen genau abgewogenen Wattebausch in die Vulva zwecks Aufnahme und genauer Abwägung des Urins. Aus der Ferse wurde in einer Capillare Blut aufgefangen und nach Zentrifugierung in dessen Serum der Refraktionswert mittels des *Pullfrich*schen Refraktometers ermittelt. In die Beugefläche des Unterarms spritzten wir intracutan 0,2 ccm physiologischer Lösung und lasen bei der so entstandenen Quaddel genau den Zeitpunkt ihres Verschwindens ab. All diese Untersuchungen wurden nach Darreichung des Wassers $^1/_2$ Stunde hindurch alle 10 Minuten, dann 3 Stunden hindurch alle 15 Minuten angestellt. Nach 3 Stunden bestimmten wir wieder genau das Körpergewicht der Säuglinge und dadurch zugleich auch die Perspiratio insensibilis. In der Vorperiode bekamen die Säuglinge ihre gewöhnliche und gewohnte Diät, und nach dem Versuch wieder ihre Normalportion. Während des Versuches hielten wir sie in Windeln, damit ihre Perspiration durch eine stärkere Verdunstung nicht gestört werde. Die Säuglinge ertrugen ziemlich ruhig die Versuche und so blieben unsere Versuchsergebnisse vom schädlichen Einfluß einer größeren Unruhe frei.

Bereits in unserer früheren Arbeit haben wir die Schwierigkeiten und Fehlquellen unserer Versuchsmethodik beschrieben (*Kostyál*). Demzufolge wollen wir uns an dieser Stelle damit nicht befassen. Wir weisen auf unsere frühere Arbeit, auf die Literatur der von *Mac-Clure-Aldrich* als erstem beschriebenen sog. Quaddel (intracutan gespritzte physiologische Kochsalzlösung) und auf die Literatur der von *Marx* mitgeteilten Trunkreaktion, die wir dort ausführlich beschrieben haben. An dieser Stelle möchten wir bloß kurz über diejenigen Arbeiten obgenannter Autoren berichten, die mit unseren jetzigen Versuchen in engerem Zusammenhang stehen.

An 20 Säuglingen im ganzen stellten wir unsere Versuche an. Von diesen waren 7 gesund, 9 infolge verschiedener Ursachen dystrophisch oder atrophisch, 2 litten an Heine-Medinscher Krankheit, 1 an Spasmophilie und Rachitis, 1 an Sklerodermie. Obwohl die Untersuchten verschiedenen Alters und Körpergewichtes waren, werteten wir unsere Ergebnisse trotzdem in gleicher Weise, teils, weil unsere Untersuchungen sowieso in erster Reihe vergleichende waren, teils, weil — wie es auch

de Rudder beschreibt — Körpergröße, -gewicht und Alter auf die Perspiration des Ruhezustandes keinen besonderen Einfluß haben.

Da während der Versuche eine mehr oder minder große Unruhe der Säuglinge unvermeidbar gewesen wäre, können unsere Ergebnisse ungefähr so gewertet werden wie diejenigen von *Bosch*, der seine Versuche bei relativer Ruhe anstellte. Unsere Werte trugen wir auf Kurven über, deren einen Teil wir in unserer Arbeit auch wiedergeben. Die graden Striche geben die Refraktionswerte, die unterbrochenen den Zeitpunkt des Verschwindens der Quaddeln wieder. Die dunklen Säulen bezeichnen den Urin, die schattierten die Faeces und die hellen Säulen die Perspiratio insensibilis. In unseren Zeichnungen stellen wir den Perspirationswert in seiner Gänze und nicht auf ein Körpergewichtskilogramm bezogen dar.

Unsere ersten Untersuchungen bezogen sich auf *gesunde* Säuglinge. Aus diesen Versuchen zeigte sich vor allem, was bereits *de Rudder* und *Bosch* in ihrer Arbeit über die Perspiratio insensibilis ausgesprochen haben, daß nicht alle Säuglinge auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen sind. Die individuellen Unterschiede offenbaren sich nicht bloß — wie wir es bei erwachsenen Kindern erfahren konnten — in kleineren Schwankungen, sondern es zeigt sich die mit der Wasserzufuhr zusammenhängende Reaktion manchmal in ihrer Gänze, ein andermal in ihren einzelnen Faktoren bei verschiedenen Säuglingen auf verschiedene Weise, manchmal sogar ganz umgekehrt. An dieser Stelle soll erwähnt werden, daß nach den Untersuchungen von *Bosch* und *de Rudder* damit zu rechnen ist, daß die Tagesschwankungen der Wasserabgabe und sogar auch die Schwankungen innerhalb der einzelnen Tageszeiten von den Mahlzeiten nicht abhängen oder, wie *Hecht* sich ausdrückt, daß die einmalige Wassereinnahme auf die Perspiration keinen Einfluß hat. *So wollen wir demnach nicht auf die Wasserabgabe des ganzen Tages oder auf die mit den Mahlzeiten zusammenhängende Wasserabgabe folgern, sondern begnügen uns mit der Analysierung einer einzelnen Reaktion des Organismus und versuchen dieselbe in das Gesamtbild des Wasserhaushaltes einzufügen. Bei gesunden Säuglingen müssen wir im allgemeinen drei Arten solcher Reaktionen unterscheiden.*

In die erste Gruppe gehören die Säuglinge, die sich gut entwickeln und die eine langsam, doch ständig steigende Gewichtskurve haben. Bei diesen macht die Perspiration nach Wasserzufuhr etwa 25% der eingeflößten Menge aus. Die übrige, fast ganze Menge des Wassers wird von den Nieren ausgeschieden. Die Verdünnung des Blutes verläuft in zwei Phasen, deren erste innerhalb der ersten 90 Minuten, deren zweite erst nachher auftritt. Wenn wir jedoch vom Antrittspunkt aus zu rechnen beginnen (Abb. 1), so können wir sagen, daß innerhalb drei Stunden der Refraktionswert nur auf eine kurze Zeit das Anfangs-

niveau erreicht, übrigens fast stets sich unter demselben bewegt, so daß wir einer ständigen, doch mit zwei Wellen verlaufenden Verdünnung gegenüberstehen. Die Nierenausscheidung ist zwischen der ersten und der zweiten Stunde am stärksten. Die Wasseraffinität der Haut bzw. das Verschwinden der Quaddel ist gegenüber dem Anfangswert mäßig erhöht bzw. beschleunigt, stellenweise vermindert bzw. verlangsamt. Es fällt demnach sofort auf, daß in normalen Fällen die Wasseraffinität der Gewebe und die Wasserausscheidung der Nieren mäßig erhöht sind. Die Wasseraffinität der Gewebe bedeutet zugleich nicht auch eine Steigerung der Perspiration, indem die Gewebe das absorbierte Wasser möglichst zurückhalten. Es besteht auch nicht die Notwendigkeit einer größeren Wasserabgabe, weil — wie es auch *Bosch* und *Pahnke* beschrieben haben — der Hauptregulator des Wasserwechsels, die Niere, die überflüssige Menge des Wassers sowieso ausscheidet. Trotz des Umstandes, daß auf dem Wege der Nieren und der Perspiration bei den Säuglingen innerhalb von 3 Stunden fast die ganze zugeführte Wassermenge ausgeschieden wird oder rationell bloß eine äußerst geringe Menge Wasser vom Organismus gebunden wird, ist die ständige oder langanhaltende Verdünnung des Blutes auffallend, die den Schein erweckt, als ob ein großer Teil der Wassermenge im Blute geblieben wäre. Woher kommt dieser Gegensatz, wie könnten wir ihn erklären? Vor allem muß auf jeden Fall festgestellt werden, daß zwischen dem Verdünnungszustand des Blutes und der Funktion der wasserausscheidenden und -aufspeichernden Organe kein Zusammenhang besteht. Wahrscheinlich bildet bereits dies die Grundlage dessen, weshalb die Wasserabgabe vom Zeitpunkt der Ernährung unabhängig ist und weshalb es so große Tagesschwankungen gibt. Scheinbar setzt die Wasserzufuhr zwei voneinander unabhängige Prozesse in Bewegung. Der eine ist die Reaktion der Wasser-

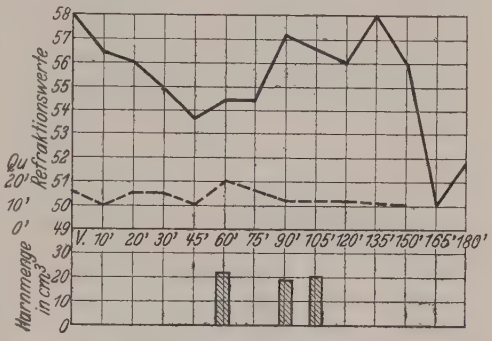


Abb. 1. Julia H. Nach Verabreichung von 100 ccm Wasser gesund.

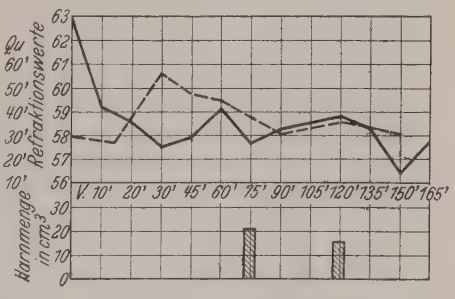


Abb. 2. Rosa V. Nach Verabreichung von 160 ccm Wasser gesund.

abgabe, die sich darin offenbart, daß die Haut und das subcutane Bindegewebe sowie die Nieren Wasser abgeben, und zwar müssen ihre Funktionen, obwohl dieselben in normalen Fällen stets synchron sind, qualitativ voneinander abweichen. Die Wasseraffinität der Haut und des subcutanen Bindegewebes ändert sich in der ersten Hälfte der Trunkreaktion kaum, sie wird eher herabgesetzt als erhöht. Doch wenn sie sich auch in einzelnen Fällen erhöht, ist diese ihre Tendenz minimal. So perspirieren Haut und subcutanes Bindegewebe auf den Reiz der Wasserzufuhr höchstwahrscheinlich aus eigenem Wasser; diese Perspiration tritt aller Wahrscheinlichkeit nach infolge Senkung des onkotischen Gewebedruckes ein. Und falls der onkotische Druck tatsächlich abnimmt, bekommt natürlich auch der Blutstrom einen Teil des Gewebewassers. Demgegenüber scheidet die Niere eine dem Reiz entsprechende Wassermenge bis zu dem Zeitpunkt aus, wo nun infolge Erhöhung der Wasseraffinität in den Geweben eine langsame Wasserentziehung eintritt, die den Geweben die vordem verlorene Wassermenge sichert und das bereits jetzt aufgenommene Wasser fest bindet. Damit zugleich läßt die Niere, eines neueren Reizes bar, ihre Funktion pausieren. Der andere Prozeß, der nach einem Trunke eintritt, ist die zweiphasige Verdünnung des Blutes, auf deren normalen Ablauf der Organismus lebhaft aufpaßt und die — wie wir es sehen werden — in pathologischen Fällen, besonders bei zentralen Störungen im Reaktionsablauf als erste sich ändert. In welchem Maße unsere frühere Erklärung ihren Platz behauptet, zeigt das zweite Bild, wo für die verminderte Nierenfunktion die Perspiration einspringt und damit zugleich die Wasseraffinität der Haut stark abnimmt.

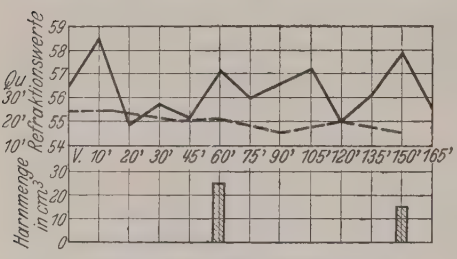


Abb. 3. Emerich Sz. Nach Verabreichung von 160 ccm Wasser hydrolabiles Ammenkind.

In die zweite Gruppe der gesunden Säuglinge gehören die *hydrolabilen* Säuglinge, bei denen (Abb. 3) im Gegensatz zu den früheren, sich die Wasseraffinität der Haut nach Wasserzufuhr stark erhöht. Bei denselben tritt im Blute nur eine minimale Verdünnung, eher eine Verdickung ein. Zwischen der Wasseraffinität der Haut und dem Reaktionsablauf der Blutverdünnung läßt sich, wenn wir viele Fälle miteinander vergleichen, kein Zusammenhang finden. In zweiter Reihe nimmt, wenn wir eine gesteigerte Perspiration der Haut voraussetzen, zu gleicher Zeit die Wasseraffinität der Haut gewöhnlich ab (s. frühere Gruppe), dessen Folge nicht bloß eine perspirationsartige Wasserabgabe der Gewebe, sondern auch ein in die Blutbahn erfolgender Wasserzufluß sein wird.

In diesen Fällen finden wir nicht einmal eine Spur dessen, so daß vorausgesetzt werden muß, daß bei diesen Säuglingen die Perspirationsmenge durch die Lunge hindurch geschieht. Zur Kompensation der großen Wasserabgabe der Lungen erhöht sich die Wasseraffinität der Gewebe[1]. Die Hydrolabilität besteht wahrscheinlich eben darin, daß, da die normale Reaktion des Organismus, deren Schwerpunkt die große Wasserabgabe in den Lungen ist, eine Störung erfährt, jedwelche kleine Einwirkung, die die gemeinsame Kompensation der Haut und der Nieren vermindert oder ändert, zugleich auch einen großen Wasserverlust für den Organismus bedeutet.

In die dritte Gruppe gehören diejenigen, bei denen eine *Stauungsgewichtskurve* und manchmal dyspeptische Faeces vorhanden sind und die auf Dekomposition und schwere alimentäre Störungen inklinieren. Auf unserer Abb. 4 teilen wir die Untersuchungsergebnisse bei einem solchen Säugling mit, bei dem zur Zeit der Untersuchung seit Tagen eine Stauungsgewichtskurve und manchmal dyspeptischer Stuhlgang bestehen; nach 3 Wochen stellt sich eine Dekomposition ein, und das Kind stirbt an toxischer Dyspepsie infolge starken Gewichtssturzes. Am auffallendsten ist die Regellosigkeit der Verdünnungsreaktion des Blutes. Nach 3 Stunden tritt eine sehr starke Verdünnung ein. Die Perspiration ist gering, sozusagen eingeengt; selbst die Niere kann dieselbe nicht vollkommen kompensieren. Die Wasseraffinität der Gewebe ist ausgesprochen, doch können sie scheinbar bloß eine gewisse Zeit hindurch das Wasser binden, da eben die Stauungsgewichtskurve beweist, daß das auf diese Weise momentan gebundene Wasser mit derselben Leichtigkeit, wie es gebunden wurde, auch abgegeben wird.

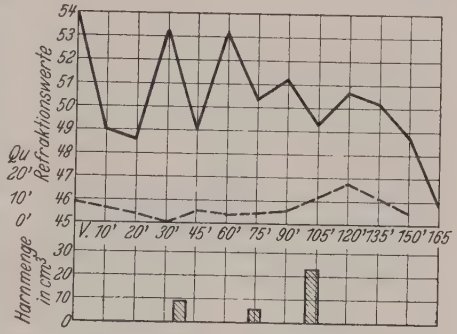


Abb. 4. Maria B. Nach Verabreichung von 80 ccm Wasser gesund. Flache Gewichtskurve.

Wenn wir die eben beschriebenen 3 Gruppen zusammenfassen, so können wir folgendes sagen: bei Säuglingen mit einer gänzlich gesunden und normalen Gewichtskurve besteht vollkommene Harmonie. Scheinbar wird auf dem Wege des Nervensystems die zweiphasige Verdünnung des Blutes gesichert. Dies ist scheinbar vom Standpunkt der Wasser-

[1] Ähnliche Schlüsse konnte auch *Block* [Z. Kinderheilk. **38**, 22 (1924)] aus seinen Versuchen schließen, wo er behauptet, daß die Wasseraffinität der Gewebe bei hydrolabilen Kindern erhöht ist, aber gegebenenfalls ihre Entquellung die normale übertrifft.

verteilung aus wichtig. Nierenfunktion und Wasseraffinität der Haut gehen miteinander parallel und ergänzen einander; der Hauptregulator ist die Niere. Wasseraffinität und verminderte Wasserabsorptionsfähigkeit der Haut wechseln miteinander ab, je nachdem das im Blute zur Verfügung stehende Wasser plaziert und gebunden oder durch den Trunkreiz ausgelöst, rationell ausgeschieden werden soll. Im Falle sich die Funktion eines der im Wasserhaushalte eine Rolle spielenden Faktoren ändert, z. B. die Perspiration der Lunge oder der Haut sich erhöht, wenn durch den Darmtrakt ein größerer Wasserverlust eintritt, trachten die anderen Faktoren eine richtige Abwicklung des Verkehrs zu sichern. Da jedoch der eine Faktor von vornherein schlecht und demzufolge eine gesteigerte Funktion der anderen nötig ist, genügt schon die kleinste unrichtige äußere oder innere Einwirkung zur Verminderung oder Erhöhung der Sicherheitsventilfunktion, und schon trifft den Organismus eine gesteigerte Wasserbindung oder ein gesteigerter Wasserverlust. Dies bildet die Grundlage der Wasserlabilität. Wenn die Funktion jedwelchen Faktors oder die zentrale Regulation — wahrscheinlich schon konstitutionell — unregelmäßig ist, was sich besonders und in erster Reihe in einer Unregelmäßigkeit der Verdünnungsreaktion des Blutes und in der Unsicherheit einer harmonischen Funktion der im Wasserhaushalt eine Rolle spielenden Organe offenbart, so genügt schon eine kleine Einwirkung zur Verursachung einer Katastrophe im ganzen System und im ganzen Haushalte des Organismus.

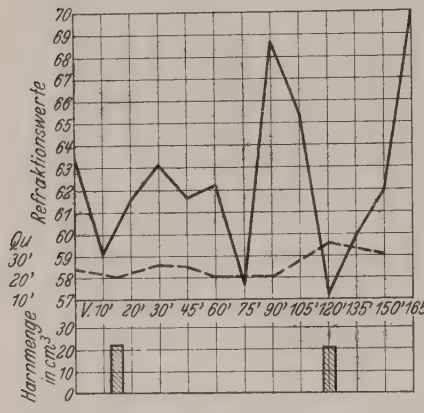


Abb. 5. Ludwig F. Nach Verabreichung von 80 ccm Wasser geheilte Heine-Medinsche Krankheit.

Wir können die pastosen, rachitischen Säuglinge vom Gesichtspunkte unserer Untersuchungen aus in die Gruppe der Hydrolabilen reihen. Bei den Fällen von Heine-Medinscher Krankheit, bei denen die Krankheit in Form einer Polioencephalitis, mit Lähmungserscheinungen der Gehirnnerven verlief, konnten wir in der Rekonvaleszenz trotz vollkommener Heilung eine Stauungsgewichtskurve sehen. Wenn wir bei ihnen die Reaktion auf Wasserzufuhr beobachten, so fällt vor allem die Systemlosigkeit der Blutverdünnungsreaktion auf (Abb. 5). In der ersten Phase besteht eine geringe Verdünnung, in der zweiten wechseln tiefe Verdünnungen mit hohen Eindickungen ab. Jedenfalls ein Beweis dafür, was auch die hypnotischen Versuche von *Marx* bewiesen haben,

daß der normale Ablauf der Blutverdünnungsreaktion auf zentralem Wege gesichert wird. Bei Polioencephalitis, wo wir eine Läsion auch des besagten Zentrums annehmen können, ist auch der Ablauf dieser Funktion gestört. Also muß der unregelmäßige Ablauf der Wassertrunkreaktion eine Störung der zentralen Regulation bedeuten, trotz des Umstandes, daß in unseren Versuchen zwischen Wasserausscheidung und Blutverdünnungsreaktion kein Parallelismus nachgewiesen werden konnte. Bei diesen Säuglingen ist die Perspiration sehr stark. Die Wasseraffinität der Gewebe ist gering, die Nierenfunktion erhöht. Es kann demnach angenommen werden, daß die Gewebe dieser Säuglinge kein Wasser zu binden vermögen, was wahrscheinlich gleichfalls auf eine zentrale Läsion zurückgeführt werden muß, da wir bei diesen wohlernährten, im Körpergewicht bisher gut fortschreitenden Säuglingen keine andere Ursache annehmen konnten.

Bei Sklerodermie fanden wir eine unregelmäßige Blutverdünnungsreaktion, eine äußerst schlechte Wasseraffinität, doch gutes Wasserbindungsvermögen der Hautgewebe, ferner eine schwache Funktion der Nieren.

Obiges zusammenfassend, können wir demnach sehen, daß, *wenn aus irgendeinem Grunde die Einheit des Wasserhaushaltes eine Störung erfährt, das erste Symptom eine unregelmäßige Verdünnung oder Eindickung des Blutes sein wird, was scheinbar unter zentralem Einfluß steht, in zweiter Reihe die Perspiration unregelmäßig wird, was gleichfalls zentral bedingt zu sein scheint, obwohl, wie auch bei Sklerodermie, eine Erkrankung des Wasserbindungsvermögens der Gewebekolloide eine wichtige Rolle spielt.*

Dystrophische: bei dystrophischen und atrophischen Säuglingen fanden wir noch größere individuelle Schwankungen als bei gesunden. Im allgemeinen können wir sie in zwei Gruppen teilen, indem wir betonen, daß diese zwei Gruppen sich nicht scharf trennen lassen, daß es zwischen ihnen Übergänge gibt, und daß auch innerhalb dieser Gruppen große Schwankungen nachweisbar sind. In die erste Gruppe gehören diejenigen, bei denen zur Zeit des Versuches noch eine Gewichtszunahme bestand, die jedoch nach einer richtigen diätetischen Behandlung baldigst auf dem Wege der Besserung sich befanden und rasch vollkommen geheilt wurden. Diese stehen eigentlich der dritten Gruppe der Gesunden nahe. Entweder ein unrichtiger diätetischer Eingriff oder eine parenterale Infektion brachte da die Dystrophie zustande. Nach Wasserzufuhr verdünnt sich das Blut stärker als normal; diese Verdünnung verläuft oftmals nicht in zwei Phasen. Die Wasseraffinität der Gewebe ist herabgesetzt, doch wird das schlecht aufgenommene Wasser dann ziemlich fest gebunden; die Perspiration ist erhöht, doch nicht übermäßig, die Nierenfunktion mittelmäßig gut. Da müssen wir also zweifellos mit einer solchen Gleichgewichtsstörung des Wasserhaushaltes

rechnen, die den einen oder den anderen Faktor dieses Prozesses zwar lädiert, doch nicht so sehr gestört hat, daß derselbe, wenn auch gebrochen, das Gleichgewicht in engerem Rahmen nicht aufrechterhalten könnte. Jedoch in den Fällen, wo der schwere dystrophische Zustand oder die Erkrankung noch wochenlang nach der Untersuchung erhalten blieb, erhielten wir die verschiedensten Bilder der Dysfunktion und der Gleichgewichtsstörung (Abb. 6 und 7).

In jedem dieser Fälle ist die Blutverdünnungsreaktion im allgemeinen unregelmäßig. Hier und da entstehen große Schwankungen, ein andermal einphasige pathologische Verdünnungen oder Eindickungen. Die Wasseraffinität der Gewebe kann ganz schlecht oder pathologisch ge-

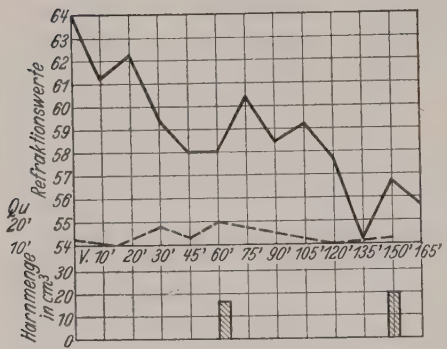


Abb. 6. Béla D. Nach Verabreichung von 90 ccm Wasser Dystrophia.

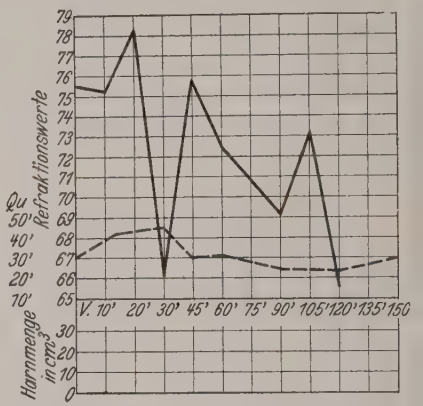


Abb. 7. Elisabeth K. Nach Verabreichung von 50 ccm Wasser Dystrophia Neuropathia.

steigert sein. Letzteres besteht jedoch bloß dem Schein nach, indem da die Gewebe einen unstillbaren Durst haben, weil sie das aufgenommene Wasser außerordentlich rasch und leicht abgeben; ein andermal muß es der Lungenperspiration zugeschrieben werden, daß bei diesen Kranken nicht bloß das zugeführte Wasser, sondern — da dasselbe gleichsam als ein Reiz wirkt — bedeutend mehr auf dem Wege der Perspiration den Organismus verläßt. Wiederum bei anderen Kranken ist die Nierenfunktion pathologisch erhöht oder geradezu herabgesetzt. *Es fehlt jedoch auch dieses harmonische Zusammenwirken der Organe, das im Falle einer Erkrankung des einen Faktors die ersetzende Funktion der anderen sichern würde.* Im Funktionieren keines einzigen Organs sehen wir eine Tendenz zur Kompensation der unregelmäßigen Funktion der anderen. *Es muß angenommen werden, daß wir in diesen Fällen die Wasserarmut der kranken Säuglinge nicht bloß in der onkotischen Bindung und herabgesetzten Wasseraffinität der Gewebekolloide zu suchen haben, sondern daß wir auch auf die pathologische Funktion der Nieren, auf die erhöhte oder*

herabgesetzte Wasserabgabe der Lungen und auf Störungen des Zentralnervensystems, deren ausgesprochendstes Zeichen eine unregelmäßige Blutverdünnung ist, Gewicht legen müssen. Es bestehen da vom Gesichtspunkt des Wasserhaushaltes eine Dysfunktion und Dysharmonie, die wir mit unseren therapeutischen Eingriffen kaum beheben können.

Wie wir es demnach sehen konnten, läßt sich vom Gesichtspunkt der Trunkreaktion aus selbst bei gesunden Säuglingen keine Norm aufstellen. Die individuellen Schwankungen sind groß, die Ablaufsformen gehen ineinander über. Diese unsere Angaben stimmen mit den Perspirationsangaben von *Bosch* und *de Rudder*, die diese Unregelmäßigkeiten im Zusammenhang mit ihren Untersuchungen beschrieben haben, überein. Das wichtigste ist, daß *bei Gesunden im allgemeinen ein gemeinsames Zusammenwirken der im Wasserhaushalt eine Rolle spielenden Organe unter einer wichtigen zentralen Regulation besteht, das die Aufrechterhaltung eines Gleichgewichtes ermöglicht, trotz des Umstandes, daß vom Gesichtswinkel einer Serienuntersuchung aus betrachtet die Organe mit ihrer abwechselnden Funktion ein sehr mannigfaltiges und in rascher Folge abwechselndes Bild bieten.*

Das Ergebnis dieser stets sich ändernden Funktion sind die auch bei ein und derselben Person sichtbaren raschen Schwankungen; bei verschiedenen Personen kann das Bunte des Bildes noch davon abhängen, welche Funktion die entwickeltere, funktionsfähigere und besser kompensierende ist, ob die zentrale Regulation bereits vollkommen entwickelt und ob sie konstitutionell oder aus irgendeinem anderen Grunde nicht gestört ist. *Wenn auch bunt das Bild, ist das Gleichgewicht bei gesunden Säuglingen doch vollkommen. Eine große und schwer gutzumachende Störung entsteht auch schon dadurch, wenn ein Faktor aus irgendeinem Grunde ausfällt. Die Störung wurde jedoch eine totale, sobald in der Funktion der Organe eine Dysfunktion entsteht oder die zentrale Regulation gänzlich verlorengeht.*

Zusammenfassung: 1. bei 20, teils gesunden, teils kranken Säuglingen unterwarfen wir in Zusammenhang mit der Trunkreaktion die Perspiration insensibilis, das Wasserausscheidungsvermögen der Nieren und die Wasseraffinität der Gewebe einer Untersuchung. 2. Als Ergebnis unserer Versuche konnten wir bei gesunden Säuglingen 3 Gruppen, im allgemeinen mit großen individuellen Schwankungen, aufstellen. In die erste Gruppe gehören die betreffs Körpergewichtes sich normal entwickelnden Säuglinge, in die zweite die hydrolabilen, in die dritte die an der Grenze des Normalen und des Pathologischen stehenden Säuglinge. 3. Bei dystrophischen Säuglingen sind die individuellen Schwankungen noch größer. Die Faktoren des Wasserwechsels dysfunktionieren. Das Gleichgewicht des Wasserhaushaltes ist gänzlich gestört.

Literaturverzeichnis.

Abt-Aschenheim-Finkelstein, Z. Kinderheilk. **49** (1930). — *Aschenheim*, Z. Kinderheilk. **24** (1919). — *Bosch, O.*, Z. Kinderheilk. **50**, 1, 96 (1930) u. **48**, 412 (1929); **49**, 4, 361 (1930). — *Brautsch-Marrian*, Arch. Kinderheilk. **87**, 87 (1929). — *Finkelstein*, Mschr. Kinderheilk. **37**, 289 (1928); Verhandlungsbericht. — Z. Kinderheilk. **49** (1930). — *Hecht*, Z. Kinderheilk. **38** (1924). — *Mc. Clure* u. *Aldrich*, J. amer. med. Assoc. **81** (1923); **82** (1924). — *Marx*, Klin. Wschr. **1925**, Nr 4, 2339. — *Ohlmann*, Z. Kinderheilk. **26** (1920). — *Phanke*, Z. Kinderheilk. **44** (1927). — *Rominger*, Mschr. Kinderheilk. **41**, 56 (1928). — *de Rudder*, Z. Kinderheilk. **45**, 4, 404 (1928); **46**, 3, 384 (1928). — *Kostyál, L. v.*, Z. exper. Med. **81**, 5—6, 739 (1932).

Debrecen, Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik, München. — Direktor: Geh.-Rat *v. Pfaundler.*)

Über die „Dysostosis multiplex" (Typus Hurler) und ihre Beziehungen zu anderen Konstitutionsanomalien.

Von

San.-Rat Dr. **E. Binswanger** und Privatdozent Dr. **O. Ullrich.**

Mit 10 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 28. November 1932.*)

Im Jahre 1919 hat *G. Hurler*[1] aus der Münchener Univ.-Kinderklinik über zwei voneinander unabhängige Fälle mit multiplen Abartungen — besonders am Skeletsystem — berichtet, die durch ihre völlige Übereinstimmung in den wesentlichen Zügen einen neuen, gut charakterisierten Typus der vielgestaltigen Gruppe von „Osteodysplasien" offenbarten. Da dieser kasuistischen Mitteilung bisher in der Literatur nichts Einschlägiges hinzugefügt worden ist, soll über zwei weitere analoge Fälle berichtet werden, welche die *Hurler*schen Beobachtungen vollauf bestätigen und in einzelnen Punkten erweitern.

Fall 1 (*Binswanger*): Der jetzt 7jährige Knabe P. M. (Abb. 1) gehört der Privatklientel des Herrn Sanitätsrat Dr. *Binswanger* an und wurde von diesem bereits 1929 in der Münchner Gesellschaft für Kinderheilkunde[2] demonstriert. Seine Aufzeichnungen sind der folgenden Beschreibung zugrunde gelegt.

Die phänotypisch normalen *Eltern* des Knaben *sind verwandt;* seine Urgroßmutter (in der mütterlichen Linie) und sein Großvater (väterlicherseits) waren Geschwister. Er hat eine um 2 Jahre ältere, völlig wohlgestaltete Schwester; auch in der weiteren Familie ist nichts von Defekten oder Mißbildungen irgendwelcher Art bekannt. Das Kind kam als Steißlage mit schwerer Geburt, die um 4 Wochen zu früh erfolgte, asphyktisch zur Welt. Im Anschluß an die 2 Monate lang durchgeführte Stillung setzten Ernährungsstörungen ein. Sitzen war erst Ende des 1. Lebensjahres möglich; Gehversuche werden seit dem 3. Lebensjahre unternommen, der Junge kann aber auch jetzt noch nicht frei laufen. Sehr früh ist der große Kopf aufgefallen, und bald machte sich auch ein Zurückbleiben in der geistigen Entwicklung bemerkbar. Im 3. Lebensjahr wurde Patient wegen großer doppelseitiger Leistenhernien operiert; im übrigen ist er nicht ernstlich krank gewesen.

Am Befund hat sich während der 3jährigen Beobachtungsdauer so gut wie nichts geändert. Die Körperlänge hat in dieser Zeit nur 2 cm zugenommen und

[1] Z. Kinderheilk. **24**, 220 (1919).

[2] Münch. med. Wschr. **1929**, 439.

steht jetzt mit 87 cm um 28 cm hinter dem Längensoll zurück. Das Gewicht ist mit 15,7 kg im Verhältnis zur Größe weniger rückständig, so daß ein *dysproportionierter Zwergwuchs* resultiert.

Infolge des untersetzten gedrungenen Gesamthabitus wirkt der relativ und absolut zu große Schädel mit einem Umfang von 54,5 cm (Soll 51 cm) nicht ausgesprochen hydrocephalisch. Er ist sehr eigentümlich konfiguriert; die stark gewölbte Stirn des *weit ausladenden Vorderhauptes* läßt ihn als Skaphocephalus bezeichnen, dessen Form durch eine firstartige Erhebung der Sagittal- *und* Stirnnaht der eines kieloben schwimmenden Kahnes besonders weitgehend entspricht. Bemerkenswert ist eine hochgradige *Ausbuchtung der beiden Schläfenbeinschuppen*, durch die der Ansatz der Ohrmuschel verhältnismäßig tief zu stehen kommt. Infolge der Vorbuckelung der Stirn- und Schläfenbeine erscheint der Schädel dem Verlauf der Kranz- und Schuppennähte entsprechend etwas eingeschnürt. Nahtdehiszenzen sind nicht zu fühlen; auch die große Fontanelle ist geschlossen. Entlang der Lambdanaht und über der Hinterhauptschuppe finden sich unregelmäßige höckrige Unebenheiten.

Abb. 1. P. M. (*Binswanger*), 7 Jahre alt.

Bei breiter, tief eingezogener Nasenwurzel ist der Abstand der inneren Lidwinkel sehr groß. Die plumpe breite Nase und die wulstig aufgeworfenen, meist etwas geöffneten Lippen gestalten in Verbindung mit der hochaufragenden Stirn die Profillinie sehr flach.

Die Zunge ist groß und fleischig. In den auffallend *breiten Alveolarfortsätzen* stehen die spitzen, teilweise stilettartigen Zähne in weiten Abständen. Der Zahnwechsel hat eingesetzt. Das Gaumendach ist flach gewölbt.

Mit einem sehr kurzen, aber frei beweglichen Halse sitzt der Kopf fast unmittelbar auf den Schultern. Der Thorax ist faßartig breit und tief, die untere Apertur weit. Im Sitzen wird die *Gegend des Schwertfortsatzes eingezogen*. Die Rippenknorpelgrenzen sind nicht aufgetrieben. Die Schlüsselbeine sind stark geschwungen, zart und durchgehends verknöchert.

Die Wirbelsäule zeigt eine leichte, fixierte *Kyphose* in der unteren Brust- und Lendengegend.

Das etwas kegelförmige Abdomen ist aufgetrieben und hängend, so daß der Nabel mit einer nußgroßen Hernie außerordentlich tief steht. In der Leistengegend beiderseits Narben der Hernienoperation.

Sehr auffallend sind die *breiten kurzen Hände* (Abb. 2), die mit den verdickten, wurstförmigen und leicht gebeugten Fingern aussehen, als seien sie durch Frost „klamm“ geworden. Mit Ausnahme des Daumens stehen die Endphalangen in *Kontrakturstellung* zu den Mittelphalangen. Die Nägel sind breit und *uhrglasförmig* gekrümmt.

Die Supination der Unterarme ist wesentlich eingeschränkt. Ebenso sind die Bewegungen in den Schultergelenken stark behindert; das Erheben der Arme

gelingt etwa nur bis zur Horizontalen, wobei das Schulterblatt stark nach außen rotiert wird. In den Hüftgelenken ist außer beschränkter Streckung die Rotation und vor allem die Abduktion nur in sehr geringem Ausmaße möglich.

Augen: Beide Corneae weisen eine diffuse gleichmäßige Trübung auf, wodurch der Blick etwas verschleiert wirkt; die Sehfunktion scheint durch diese Hornhautanomalie nicht erheblich beeinträchtigt zu werden. Eine spezialärztlich-ophthalmologische Untersuchung hat sonst nichts Abweichendes ergeben.

Ohrenbefund (Dr. *v. Ruppert*): Der Knabe ist *fast völlig taub;* es sind höchstens noch geringe Hörreste erhalten. Trommelfelle — von leichten Einziehungen abgesehen — normal.

Im *psychischen* Verhalten ergibt sich eine erhebliche *Rückständigkeit.* Das Kind ist sehr ruhig und zeigt wenig Bewegungstrieb. Es soll gutartig, ja liebenswürdig und in der Stimmung meist heiter sein. Aufforderungen durch Gesten

Abb. 2. Kontrakturstellung der wurstförmigen Finger mit Uhrglasnägeln des Falles P. M.

zu einfachen Handlungen werden verstanden und befolgt; so werden z. B. beim Anziehen die einzelnen Kleidungsstücke der Mutter in der richtigen Reihenfolge in die Hand gegeben. Hingegen beschäftigt sich der Junge höchstens mit ganz primitiven Spielen und ist noch völlig unrein. Er gibt nur unartikulierte Laute von sich und benimmt sich bei der Untersuchung so ungebärdig wie ein Kleinkind.

Erwähnt sei noch, daß die Atmung ständig etwas schniefend und schnarchend ist.

Fall 2 (*Kinderklinik*). Bei dem nach einem völlig normalen Mädchen als 2. Kind gesunder, nichtverwandter Eltern rechtzeitig und spontan geborenen Knaben F. N. (Prot.-Nr. 365/32, Abb. 3) machte sich schon in den ersten Lebenstagen eine *stridoröse Atmung* bemerkbar. Diese wurde auf eine Thymushyperplasie bezogen, die Anlaß zu einmaliger Röntgenbestrahlung im Alter von 6 Wochen gab. Nach $^1/_2$ Jahr besserte sich die erschwerte Atmung wesentlich. Das Kind ist immer gut gediehen, hat rechtzeitig gezahnt, lernte jedoch erst mit einem Jahre sitzen. Da es mit $1^3/_4$ Jahren noch nicht laufen konnte, und eine zunehmende *Rückgratverkrümmung* auffiel, wurde es in die Kinderklinik gebracht.

Das in seinen Proportionen plump und massig wirkende Kind ist mit seiner Körperlänge von 74 cm 4 cm hinter der Norm zurück, während das Gewicht von 13,1 kg den Altersdurchschnitt um 2 kg übertrifft.

Der *auffallend große Kopf* sitzt dem gedrungen gebauten Rumpfe dicht auf. An der Form des Schädels, dessen Umfang 51 cm (Soll 48 cm) beträgt, ist vor allem das mächtige, nach *vorn und oben gestaute Vorderhaupt* mit stark gewölbter,

hoher, aber schmaler Stirn abweichend. Nach hinten zu verbreitert sich der Schädel in der *Schläfengegend*, die beiderseits richtig vorgebuckelt erscheint. Die Gegend der großen Fontanelle ist vorgewölbt; diese selbst ist als groschengroße Eindellung mit festem Grund zu tasten. Die Schädelnähte fühlen sich glatt und geschlossen an.

Das Gesicht ist breit und flach; die Nasenwurzel ist sattelförmig eingesunken, die Nase kurz, plump und etwas aufgestülpt. Durch den meist halb geöffneten Mund mit breiten wulstigen Lippen sieht man die etwas voluminöse Zunge mit zerklüfteter Oberfläche. Der Gaumen ist ziemlich steil, die Alveolarfortsätze sind nicht abnorm breit. Die durchgebrochenen Zähne $\frac{c\,a'a}{c\,a'a}\left|\frac{aa'\,c}{aa'\,c}\right.$ sind klein, nicht cariös.

Bei entsprechender Weite seiner Aperturen ist der *Thorax in der unteren Brustbeingegend erheblich eingezogen*. Die Eindellung beginnt an der Ansatzstelle der 3. Rippe; sie vertieft sich bei der Inspiration, die noch immer etwas stridorös ist. Unter der trichterförmigen Einsenkung der Brust wölbt sich ein schlaffer, hängender Bauch mit einem *sehr tief stehenden, haselnußgroßen Nabelbruch* heraus. Die Knorpelknochengrenzen der Rippen sind nicht verdickt. Die Schlüsselbeine sind von normaler Form und Länge. Eine ziemlich beträchtliche, gibbusartige *Kyphose* hat ihren Kulminationspunkt in Höhe der oberen Lendenwirbel.

Abb. 3. F. N. (Kinderklinik), $1^3/_4$ Jahr alt.

Die Haut ist im ganzen glatt und geschmeidig; das in normaler Schichtdicke vorhandene Unterhautzellgewebe schlaff, übermäßig falt- und abhebbar. Behaarung ohne auffällige Besonderheiten.

Die Muskulatur der Extremitäten ist dürftig und hypotonisch. Die Gelenke weisen eine normale Beweglichkeit auf; nur in den *Schultergelenken* ist die Erhebung über die horizontale deutlich eingeschränkt und mit Außenrotation der Scapulae verbunden.

Die *Hände* sind kurz, plump und tatzenförmig; die Finger verdickt, aber frei von Kontrakturen; die kleinen Finger etwas radialwärts gekrümmt. Die Nägel sind normal gewölbt. Pedes plani.

An den *Augen* fällt bei gleich weiten und prompt reagierenden Pupillen eine *gleichmäßige leichte Trübung der Corneae* auf, die das Sehvermögen jedoch anscheinend nicht gröblich beeinträchtigt.

Die wohlgeformten Ohrmuscheln kommen infolge der Ausbuchtung der Schläfenbeine ziemlich tief zu stehen. Das Kind hört gut.

Verhalten der Reflexe normal. Innere Organe außer deutlich palpablem Milztumor o. B. Im Blutbild findet sich eine Lymphocytose von 70% bei normaler Weißenzahl. Mikro-Meinicke-Tr.-R. negativ.

Im Wesen ist das Kind ruhig und freundlich, es nimmt Anteil an der Umgebung und beschäftigt sich mit Spielsachen. Außer „Mama“ spricht es nur unverständliche Silben und soll sich überhaupt geistig langsamer entwickeln als das 1. Kind. Bettrein ist es noch nicht.

An *charakteristischen Merkmalen*, die unsere Fälle mit den *Hurler*schen gemeinsam haben und die diese 4 Kinder — wie Abb. 4 zeigt — als Repräsentanten eines typischen Krankheitsbildes auffassen lassen, sind *zusammenfassend* folgende hervorzuheben: Es handelt sich um eine *angeborene, zu dysproportioniertem Zwergwuchs führende Entwicklungsstörung*. Der Habitus wird durch einen großen, den Schultern dicht aufsitzenden Kopf und einen gedrungenen plumpen Körperbau mit sehr tiefstehendem Nabel bestimmt. Der Schädel ist durch ein ausladendes, nach vorn und oben gestautes Vorderhaupt *in sagittaler*

P. M. (*Binswanger*), 7 Jahre alt. G. K. (*Hurler*), 6 Jahre alt. P. O. (*Hurler*), 2 Jahre alt. F. N. (*Ullrich*), 1¾ Jahre alt.

Abb. 4.

und durch Vortreibung der Schläfenbeinschuppen auch *in frontaler Richtung* erweitert. Suturale *Knochenwülste und Persistenz der großen Fontanelle* lassen auf Störungen im normalen Ablauf der Schädelverknöcherung schließen. Von der Gesichtsbildung ist eine *tiefliegende Nasenwurzel mit Hypertelorismus*, ferner eine breite stumpfe Nase und wulstige vorgetriebene Lippen zu erwähnen; die Ohren stehen tief. Bei 3 Kindern sind die *Alveolarfortsätze sehr breit*. Alle haben eine *ausgesprochene Kyphose* der Lendenwirbelsäule und einen breiten Thorax, der 3mal tiefe *trichterförmige Einziehungen* bei erschwerter Atmung und 1mal einen mäßigen Grad von *Pectus carinatum* aufweist. Sehr auffallend sind die *breiten tatzenförmigen Hände*, von denen außer einer radialwärts gerichteten Verkrümmung des 5. Fingers bei 3 Kindern eine eigentümliche *Beugekontraktur der Endphalangen* bemerkenswert ist. Immer finden wir eine mehr oder weniger ausgesprochene *Bewegungsbeschränkung* in den Schultergelenken, zu der im Falle P. M. (*Binswanger*) eine Supinationsbehinderung der Unterarme und eine weit-

gehende Einengung der Exkursibilität der Hüftgelenke hinzukommt. Ausnahmslos wirkt der Blick durch bestehende *degenerative Hornhauttrübung* etwas verschleiert. Es besteht Neigung zu Hernienbildung. *Psychisch* zeigen die Kinder *gleichfalls Defekte* und sind vor allem in der Sprachentwicklung retardiert. Zwei von ihnen, und zwar die beiden ältesten Fälle, G. K. (*Hurler*) und P. M. (*Binswanger*) — bei denen die Skeletveränderungen die größte Intensität erreichen und als weiteres Merkmal noch eine *uhrglasförmige Krümmung der Nägel* zu erwähnen ist — werden als annähernd *taub* befunden.

Nach den Ausführungen *Hurlers* erübrigt sich eine symptomatologische Abgrenzung von Myxödem und Rachitis, als die einschlägige Fälle fälschlicherweise aufgefaßt werden könnten. Zweifellos haben wir es mit einem besonderen Typus multipler Abartungen zu tun, den *Husler* in der 4. Auflage vom Pfaundler-Schlossmannschen Handbuch[1] in der Gruppe „degenerative Dysostosen" unter die *hyper*plastischen Formen einreiht und diese der *hypo*plastischen Form gegenüberstellt. Letztere wird durch die Dysostosis cleidocranialis (*Scheuthauer*) repräsentiert, während zu jenen neben der „Dysostosis multiplex" mit Schwachsinn (Typus *Hurler*) die Dystrophia periostalis hyperplastica familiaris (*Dzierzinsky*), die Dysostosis craniofacialis hereditaria (*Crouzon*) und die Hypertrophie cranienne simple familiale (*Klippel-Felstein*) gerechnet werden, wobei die Beziehungen der zuletzt genannten Form zur *Virchow*schen Leontiasis ossium und zur *Paget*schen Ostitis deformans fibrosa offengelassen werden. Von diesen beiden, erst im späteren Lebensalter manifest werdenden Krankheitszuständen und dem Typus *Hurler* abgesehen, handelt es sich — wie bereits die Namensgebung erkennen läßt — um exquisit familiär und hereditär auftretende Abartungen. Daß auch bei dem bisher nur solitär beobachteten Typus *Hurler* die Wurzel in einer abwegigen Beschaffenheit der Keimqualitäten zu suchen ist, wird bei dieser angeborenen Fehlentwicklung durch die *Konsanguineität der Eltern im Falle Binswanger* sehr wahrscheinlich gemacht.

Alle erwähnten Abartungen haben bei sinnfälligen Unterschieden im Phänotypus die vorwiegende Lokalisation der krankhaften Veränderungen an den *Belegknochen des Schädels* in Verbindung mit anderweitigen, sehr mannigfaltigen Skeletanomalien und sonstigen Degenerationszeichen gemeinsam. Es ist demnach durchaus berechtigt, mit *Aschner* und *Engelmann*[2] das bindende Glied zwischen diesen vielgestaltigen „Typen" in verschiedenartigen Störungen des normalen Genkomplexes, der für ordnungsgemäße Entwicklung der Belegknochen zu sorgen hat,

[1] **1**, 694 (1931).

[2] Konstitutionspathologie in der Orthopädie. Wien u. Berlin: Julius Springer 1928. Hier umfassendes Literaturverzeichnis.

zu suchen. Mit dieser Auffassung steht im guten Einklang, daß die Dysostosis cleidocranialis als reine Defektbildung viel häufiger in völlig identischer Form anzutreffen ist als die hyperplastischen Typen, bei denen das harmonische Zusammenwirken verschiedener, die phänotypische Skeletgestaltung bestimmender Erbanlagen gestört zu sein scheint.

Für die *formale Genese* der eigentümlichen Schädelbildung bei unseren Fällen auf dem Boden eines unkoordinierten Nahtverschlusses

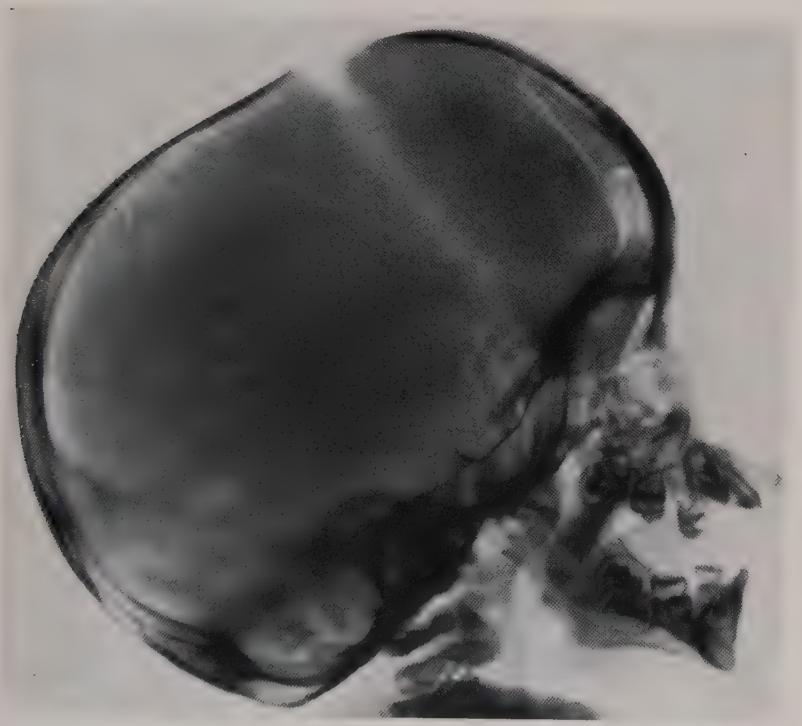


Abb. 5. Schädelaufnahme des Falles F. N.: Klaffende Kranznaht bei verstrichener Lambdanaht; lang ausgezogene Sella turcica.

und daraus resultierender Druckwirkungen der Schädelcontenta gibt das Röntgenogramm des Kindes F. N. (Abb. 5) eindrucksvollen Aufschluß. Während nämlich von den quer verlaufenden Nähten die *Lambdanaht* bei dem $1^3/_4$jähr. Knaben schon *ganz verstrichen* und kaum zu erkennen ist, weist die *Kranznaht eine erhebliche Dehiszenz* auf. Da nun das kielartige Vorspringen der Pfeil- und Stirnnaht — das bei den anderen Kindern allerdings stärker ausgeprägt als beim Falle F. N. ist — eine *prämature Synostose des Schädels auch in der Sagittalebene* offenkundig macht, ergeben sich unter zunehmendem Innendruck die

gleichen mechanischen Bedingungen wie bei einem Mantelgeschoß, bei dem der Verschluß an der Grenze des aufgeschraubten Zünders am schwächsten ist. Betrachtet man die seitliche Schädelaufnahme mit den nach vorn und oben abgehobenen, stark gewölbten Stirnbeinen, so wird der Vergleich mit einem sich soeben lösenden Zünder eines explodierenden Schrapnells besonders noch dadurch nahe gelegt, daß sich der Schädel in den vorderen Abschnitten als deutlich ausgezogen er-

Abb. 6. Schädelaufnahme des Falles P. M.: Starke Erweiterung des Türkensattels; verstrichene Lambdanaht.

weist. Während nämlich die hintere Schädelgrube normal tief und die Entwicklung des Schädeldaches hier eher zu dick als zu dünn ist, offenbart sich eine frontal gerichtete Druckwirkung durch Verjüngung der Wandstärke und Verflachung der beiden vorderen Schädelgruben, wobei vor allem die *Sella turcica* durch Abrücken des frontalen Abschnittes mit den Processus clin. ant. *ganz unmäßig in die Länge gezogen erscheint.* Ein vorzeitiger knöcherner Verschluß des Schädels in der Sagittalebene könnte andererseits bei relativer Nachgiebigkeit der Schuppennähte die Vortreibung der Schläfenbeine mit Senkung der Warzenfort-

sätze plausibel machen. Die Virchowsche Regel, daß prämature Synostosen eine *Wachstumshemmung* des Schädels in der zur verknöcherten Naht senkrechten Richtung zur Folge haben, kann bei kompensatorischem Auseinanderweichen parallel verlaufender Nahtebenen nicht voll gültig sein.

Leider war es nicht möglich, von dem sehr ungebärdigen Knaben P. M., der nur ambulant nachuntersucht werden konnte, einigermaßen gute Röntgenogramme des Schädels zu erhalten. Immerhin ist auf den Aufnahmen ein Verstreichen der Lambdanaht, eine Knochenverdichtung entlang der Stirnnaht (bei sagittalem Strahlengang) und vor allem auch eine *mächtige Erweiterung des Türkensattels* (Abb. 6) zu erkennen.

Es soll nicht im einzelnen erörtert werden, daß es verfehlt wäre, in Anbetracht der nachweisbaren Veränderungen der Sella die Pathogenese der geschilderten Krankheitsbilder ausschließlich von einer hypophysären Anomalie aus ableiten zu wollen. Die Deformierung des Türkensattels ist vielmehr nur als eine Teilerscheinung abnormer Druckverhältnisse komplizierten Ursprunge im Schädelinneren anzusehen, wie das *Obduktionsergebnis des Falles G. K.* (*Hurler*) erkennen läßt. Dieser ist 1920 7jähr. in der Psychiatrischen Klinik gestorben, nachdem sich in der letzten Lebenszeit außer osteomyelitischen Prozessen tuberkulöser Art Hirndruckerscheinungen mit völliger Erblindung und fortschreitender Verblödung eingestellt hatten.

Die Sektionsprotokolle der Münchener Psychiatrischen Klinik, in der die Gehirnobduktion vorgenommen wurde, und des Pathologischen Institutes enthalten manches Bemerkenswerte.

Vom *makroskopischen* Gehirnbefund (Prof. *Spatz*) sei erwähnt, daß sich neben einem enormen Hydrocephalus externus und internus sowie multiplen Konglomerattuberkeln bis zu Haselnußgröße eine hochgradige Atrophie beider Temporallappen und eine graue Verfärbung der Nn. olfactorii und optici bei normalem Aussehen der übrigen Hirnnerven (einschließlich des N. acusticus) fanden. Von einer abwegigen Beschaffenheit der Hypophyse ist nichts erwähnt.

Die *histologische* Untersuchung der schon makroskopisch in weitester Ausdehnung eigenartig veränderten Hirnsubstanz durch *Spielmeyer* ergab die typischen Nervenzellveränderungen der *juvenilen amaurotischen Idiotie.*

Die *allgemeine Sektion* bestätigte vollkommen die klinische Diagnose einer eigenartigen Ossifikationsstörung. An wesentlichen Befunden sei dem Protokoll (Prof. *Schmincke*) folgendes entnommen: Das Dach des stark erweiterten, dolichocephalen Schädels ist dünn, mit tiefen durchtretenden Pacchionischen Granulationen, so daß sich an Stelle des Knochens häufig nur häutige Verschlüsse finden. Abplattung des Knochenreliefs der Schädelinnenfläche sowohl an der Basis wie an der Konvexität. Das „Jugum sphenoidale" ist napfförmig ausgehöhlt, ebenso ist die Grube der Lamina cribrosa beiderseits abnorm vertieft. Im Bereich der linken mittleren Schädelgrube mehrere bis überlinsengroße, häutig verschlossene Resorptionsstellen. An der Basis finden sich flächenhaft zur Entwicklung gekommene Osteophytbildungen. Weite Emmissaria Santorini, besonders neben

der stark vorspringenden Crista occipitalis. Die sagittale Durchsägung des Schädels in der Mittellinie läßt die Sutura sphenooccipitalis als knorpelig erkennen; man sieht unterhalb der kammartig vorspringenden Proc. clin. post. einige bis hanfkorngroße Knorpelinseln in der spongiösen Knochensubstanz. Eine Keilbeinhöhle findet sich nicht. Die knöcherne Schädelbasis ist hart; man sieht auf der Sägeschnittfläche keine eigentlichen Maschenräume, sondern es findet sich fast nur elfenbeinener Knochen.

Die Präparation der beiden Schlüsselbeine ergibt eine etwas plumpe Form; die verschiedenen Teile sind gut angelegt, nur der Körper der Clavicula ist verkürzt. Auf dem Sägeschnitt des eingedellten Brustbeins zeigt sich, daß die Knochenanlage nur im Bereich des Körpers vorhanden ist; der „Handgriff“ läßt sich leicht bewegen.

Weiterhin fanden sich ausgedehnte tuberkulöse Prozesse verschiedener Art. Thymus und Schilddrüse o. B. Eine histologische Untersuchung des Knochens scheint nicht stattgefunden zu haben.

Außer der „*Dysostosis multiplex*“ — der von *Husler* gewählte Name muß auch auf Grund des (nicht einmal vollständigen) anatomischen Befundes als recht treffend angesehen werden — ist vom Obduktionsergebnis vor allem die Feststellung einer amaurotischen Idiotie bemerkenswert, deren klinische Erkennung bei dem außerordentlich komplizierten Krankheitsverlauf nicht möglich war[1]. Es ist recht interessant, daß *Zierl*[2] über 2 weitere Fälle von *Spielmeyer-Vogt*scher Krankheit berichtet, die gleichfalls mit weitgehenden Skeletdeformitäten kombiniert waren. Letztere stellten sich allerdings phänotypisch in recht verschiedenen, von unseren Fällen stark abweichenden Bildern dar. Während es sich einmal um eine ausschließliche Erkrankung des Schädels, die am ersten einer Leontiasis ossea — wie man sie u. a. bei der *Paget*schen Ostitis deformans antrifft — entsprach, war im anderen Falle der Schädel nicht betroffen und nur eine ausgedehnte, zu abnormer Brüchigkeit führende Erkrankung des Extremitäten- und Rumpfskeletes (Rippen) vorliegend, deren histologische Untersuchung eine „Ostitis fibrosa“ ergab. Wenn es auch nicht ohne weiteres berechtigt erscheint, die 3 — hinsichtlich Lokalisation und Erscheinungsform, sowie auch in bezug auf den Manifestationstermin — so verschiedenen Skeletanomalien unter dem Namen „Ostitis“ bzw. „Osteodystrophia fibrosa“ (*Recklinghausen*) als Erkrankungen *einheitlicher Art* aufzufassen (*Zierl*), so werden *genetische Beziehungen zwischen ihnen* durch ihre Kombination mit amaurotischer Idiotie doch wahrscheinlich gemacht. Darüber hinaus ist natürlich auch

[1] Ob die Taubheit, der wir auch beim Falle P. M. (*Binswanger*) wieder begegnen, auf Konto der Gehirnerkrankung (Schläfenlappenatrophie?) zu setzen ist oder in einer Anomalie des Innenohres begründet war, muß offen bleiben. Ebenso läßt der Obduktionsbefund des Falles G. K. keine sicheren Rückschlüsse auf die Art evtl. Gehirnerkrankungen bei den 3 anderen Kindern mit Dysostosis multiplex zu.

[2] Z. Neur. **131**, 400 (1930).

das dreimalige Zusammentreffen abwegiger, für die Manifestation ungewöhnlicher Knochenerkrankungen maßgebender Keimqualitäten mit der gleichfalls seltenen Erbanlage für amaurotische Idiotie sehr bedeutsam.

Kombinationen mit anderen Konstitutionskrankheiten entsprechen durchaus dem Wesen der „multiplen erblichen Abartungen" (siehe hierüber *Pfaundler* in der 4. Auflage des Handbuches für Kinderheilkunde[1]), deren einzelne „Typen" ihrerseits auch nur durch überzufällige Häufung mehrerer, oft ganz heterogener Komponenten bestimmt werden, die gar nicht selten einzeln anzutreffen sind und (gegebenenfalls) einen selbständigen Erbgang aufweisen können. Es ist daher nicht verwunderlich, daß aus dem Symptomenkreis der Dysostosis multiplex ebenfalls mehr oder minder große Ausschnitte *für sich allein* zur Beobachtung kommen. So ist von *Léri*[2] eine kongenitale, generalisierte Affektion des Skeletsystems bei einem Vater und 2 seiner Kinder beschrieben worden, die — ohne sinnfällige Ossifikationsstörungen an den Bindegewebsknochen des Schädels — vor allem die knorpelig präformierten Skeletteile betrifft, hier aber zu Veränderungen führt, die einzelnen Symptomen unserer Patienten weitgehend analog sind. Die meistcharakteristischen Deformitäten fanden sich bei dieser „Pléonostéose familiale" *an den Händen, deren Beschreibung und Abbildungen fast völlig genau der eigentümlichen Handkonfiguration der Fälle G. K. (Hurler) und P. M. (Binswanger)* entsprechen. Die einzigen Unterschiede sind, daß die Kontrakturstellungen am stärksten das mittlere Phalangealgelenk betreffen und daß Uhrglasnägel nicht ausdrücklich erwähnt sind. Vor allem gleichen auch die Röntgenogramme der Lérischen Pléonostéose fam. durchaus denen der Dysostosis multiplex. *Léri* schildert als auffallend den breiten plumpen Bau der Metacarpen und Phalangen, deren Epiphysen „mehr zugespitzt als abgerundet" sind, und deren diaphysäre Compacta sehr schlecht entwickelt ist, genau so, wie es der *Zuckerhutform* der Handknochen in den Abb. 7 und 8 der Fälle P. M. (*Binswanger*) und F. N. (*Ullrich*) entspricht. Der eigentümliche weitmaschige, lockere Bau der Spongiosa ist auf der Reproduktion der technisch noch unvollkommenen Aufnahmen *Léris* (1922) weniger gut zu erkennen. Hingegen stimmt die plumpe Form des Processus acromialis und coracoideus der Schulterblätter ebenfalls durchaus mit unserem Befunde (Abb. 9) überein. Sehr bemerkenswert ist dann aber weiterhin, daß wir der *Behinderung der Supination der Unterarme und der Einschränkung der Beweglichkeit in Schulter- und Hüftgelenken,* wie sie beim Falle P. M. bestehen, auch bei der Pléonostéose fam.

[1] **1**, 642ff. (1931).

[2] Presse méd. **2**, 13 (1922).

Abb. 7. Fall P. M. (Streckung der Endphalangen infolge bestehender Kontrakturen nicht möglich.)

Abb. 8. F. N.

Abb. 9. Fall P. M.

begegnen[1]. Hingegen waren aber die Angehörigen dieser Familie weder ausgesprochen zwergwüchsig noch dysproportioniert, obwohl *Léri* die

[1] Erwähnt sei, daß in der von *Léri* beschriebenen Familie die Skeletveränderungen wohl angeboren waren, sich aber im Verlaufe des Lebens viel prägnanter gestalteten, und zwar so, daß sie beim 38jährigen Vater das Maximum erreichten, bei der 4jährigen Tochter schon sehr weit fortgeschritten, beim 3 Wochen alten

Skeletveränderungen in erster Linie auf prämaturen Verschluß der Epiphysenfugen bei abundanter Ossifikation zurückführen will.

Während auch, wie erwähnt, die *Schädelveränderungen* der eingangs geschilderten Fälle fehlen — ebenso wie die psychischen Abwegigkeiten und die Hornhautveränderungen — fand sich nun andererseits im Archiv der Münchener Kinderklinik ein Fall K. K. (Prot.-Nr. 437) aus dem Jahre 1893 der von *diesem* Komplex der Dysostosis multiplex einen Ausschnitt zu repräsentieren scheint.

Abb. 10. K. K., 10 Monate alt.

Der Schädel dieses Kindes (Abb. 10) mit dem mächtig nach oben und vorn gestauten Vorderhaupt, der sattelförmigen Einsenkung im Verlauf der Kranznähte, den weit ausladenden Schläfenbeinschuppen und den tiefstehenden Ohren gleicht ganz dem Bilde bei der Dysostosis multiplex. Die Beschreibung im Krankenjournal läßt eindeutig erkennen, daß zum mindesten auch die formale Genese der oben dargelegten Auffassung von der Gestaltung der eigentümlichen Schädelkonfiguration entsprochen hat. Es waren nämlich die *Sagittalnähte* (einschließlich beider Fontanellen) *verknöchert, während die Coronarnaht klaffte* und bei diesem erst 2 Monate alten Kinde vor allem die *„Seitenfontanellen" sehr auffallend erweitert waren.* Diese erstreckten sich „vom hinteren Teil der Schläfenbeinschuppe nach vorn bis etwa 1 cm von dem äußeren Augenwinkel". Das Kind ist einige Wochen nach der Aufnahme gestorben, so daß sich über die psychische Entwicklung nichts sagen läßt. Der Gesichtsausdruck mit dem nicht vergrößerten Augenabstand, der anscheinend wohlgeformten Nase und den schmalen Lippen ist dem Bilde nach zweifellos ein anderer als bei der Dysostosis multiplex. Auch scheinen Brustkorb und Wirbelsäule frei von Deformitäten gewesen zu sein.

Recht bedeutsam dürfte es hingegen sein, daß sich auch an Händen und Füßen Mißbildungen fanden. Diese entsprachen nun allerdings durchaus nicht den Anomalien der Fälle mit dem vollentwickelten Syndrom. Es bestanden nämlich hochgradige Syndaktylien zwischen 2 bzw. 3 Fingern der Hände und eine Polydaktylie mit Doppelung der Großzehe (neben geringfügiger Schwimmhautbildung) an den Füßen.

Diese Variante ist ein erneuter Hinweis darauf, daß zwischen den Erbanlagen, die eine normale Entwicklung der Extremitätenacren

---

Säugling aber erst „en miniature" nachweisbar waren. Eine stärkere Akzentuation der eigentümlichen Kopfkonfiguration und der Veränderungen an den Händen (letztere waren bei den beiden ältesten Patienten am stärksten entwickelt) scheint auch bei der Dysostosis multiplex im extrauterinen Leben stattzuhaben.

einerseits und eine ordnungsgemäße Ausbildung des Schädels andererseits bestimmen, erbbiologische Bindungen irgendwelcher Art bestehen müssen. Stoßen wir doch immer wieder auf die *nebeneinander bestehende Lokalisation von Anomalien an den Extremitätenenden und im Kopfbereich*! So ist die Kombination mit Fehlbildungen an Händen und Füßen auch bei den anderen Formen hyperplastischer und hypoplastischer „degenerativer Dysostosen", beim Turmschädel, ferner auch beim Mongoloid und schließlich in besonders eindrucksvoller Form bei der Acrocephalosyndaktylie anzutreffen. Es liegt also nahe anzunehmen, daß die Entwicklung der Körperendteile unter dem Einfluß eines *gemeinsamen* genetischen Faktors steht. Die Tatsache, daß (ausschließlich oder jedenfalls vorwiegend) idiotypisch bedingte Konstitutionskrankheiten diese so häufige Lokalisation aufweisen, muß vielleicht auch für die Pathogenese mancher Krankheitsformen, bei denen *acrale* Veränderungen einer *zentralen* Störung *subordiniert* erscheinen, in Betracht gezogen werden. Als solche seien die Akromegalie, die unter dem (sehr unglücklich gewählten) Namen „Ostéoathropathie hypertrophiante pneumique (*P. Marie*) verlaufenden Deformitäten, die Acrocyanose u. ä. genannt. Auch hier kommen nicht nur die besonderen „Zirkulationsverhältnisse" für die Manifestation krankhafter Veränderungen an den distalen Abschnitten in Frage. Diese könnte vielmehr sehr wohl gleichfalls in endogen bedingter, gemeinschaftlicher Lokaldisposition begründet sein.

Zusammenfassung.

1. Es werden 2 weitere Fälle einer erstmalig von *G. Hurler* auf Grund von 2 Beobachtungen beschriebenen Form multipler Abartungen (vorwiegend am Skeletsystem) geschildert, die eine Sonderstellung dieser bestimmten Kombination erblicher Konstitutionsanomalien zweifellos berechtigt erscheinen lassen. Für diesen Typus wird die von *Husler* eingeführte Bezeichnung „*Dysostosis multiplex*" (mit Schwachsinn) auf Grund des neu mitgeteilten Obduktionsbefundes eines der *Hurler*schen Fälle als recht geeignet angesehen.

2. Die Überschneidung des Symptomenkreises mit andersartigen Konstitutionsanomalien in phänotypischer und genetischer Hinsicht läßt erneut erkennen, daß von der Sammlung und einem eingehenden Studium „multipler erblicher Abartungen" wertvolle Aufschlüsse für die Konstitutionspathologie zu erwarten sind.

München, Lindwurmstr. 4.

(Aus der Kieler Universitäts-Kinderklinik. — Vorstand: Professor *Rominger*.)

Nekrosen bei kombinierter Adrenalin-Glykose-Infusion.

Von

Günther Wentz.

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 7. Dezember 1932.*)

Als Methode der Wahl wird heute zur Bekämpfung von Flüssigkeitsverlusten die subcutane Infusion von größeren Mengen isotonischer Kochsalz- oder Traubenzuckerlösung angegeben.

Bei Kollapserscheinungen wird verschiedentlich der Zusatz von Adrenalin zur Infusionsflüssigkeit empfohlen. Nach *Lust*[1] sollen 10 Tropfen Adrenalinlösung 1 : 1000 vorteilhaft sein.

Demgegenüber möchten wir an Hand nachfolgender Beobachtung vor einer solchen mit Adrenalinzusatz kombinierten Traubenzuckerlösunginfusion warnen (wenigstens beim Säugling und Kleinkind).

Es handelte sich bei dem von uns beobachteten Fall um ein 6 Wochen altes Kind, das 3 Tage vor der Aufnahme mit sehr vermehrten, dünnen und schleimigen Stühlen, außerdem mit häufigem Erbrechen erkrankt war. Bei der Aufnahme bestand schon das Bild der Toxikose.

Aufnahmestatus 29. IX. 1932: Blasser, sehr elend aussehender dystrophierter Säugling, sehr unruhig, führt mit den Extremitäten langsame Bewegungen aus, Fechterstellung der oberen Extremitäten. Reagiert teilweise auf äußere Reize, fixiert zeitenweise mit den Augen, zeitenweise sind die Augen ohne Fixierung in die Ferne gerichtet.

Haut: Blaß, trocken, schlecht durchblutet. Turgor schlecht, aufgehobene Hautfalte verstreicht nur langsam. Muskeltonus gesteigert.

Atmung gleichmäßig, angestrengt, vertieft.

Temperatur 36,5°.

Gewicht 3200 g.

Der übrige klinische Befund ergab keine pathologische Veränderung.

Verlauf: 29. IX. Es wird sofort eine Teepause vorgenommen. Im Laufe des Tages werden mehrere wässerige, spritzende Stühle entleert. Das Kind ist äußerst elend, jammert, stöhnt. Arme in Fechterstellung. Gegen Abend große Unruhe. Verdreht die Augen, fixiert gar nicht mehr, Lidschlag selten. Zur Stützung des Kreislaufes werden Herzmittel gegeben.

30. IX. Der Zustand hat sich über Nacht sehr verschlechtert, völlig benommen, tiefe Atmung, aufgehobene Hautfalte bleibt stehen. Hautfarbe graublaß. Gewicht um 100 g gesunken. Puls weich, klein. Bei vermehrten, zerhackten Stühlen hat das Kind mehrere Male erbrochen. Wiederholt gellendes Aufschreien.

Wegen des offenkundig fortschreitenden Verfalls wird morgens um 10 Uhr eine Infusion vorgenommen. Es werden auf 200,0 einer 5proz. Traubenzuckerlösung 10 Tropfen Suprarenin (= 0,5 mg) gegeben und davon im Verlauf von 20 Minuten 140 ccm subcutan in beide Oberschenkel infundiert, so daß also mit der Traubenzuckerlösung 0,35 mg Suprarenin gegeben werden. Nachdem etwa 100 ccm infundiert sind, zeigt sich eine Anämisierung der beiden infiltrierten Bezirke. Die Resorption der infundierten Flüssigkeit geht gut vonstatten, so daß nach etwa $^1/_2$ Stunde die Schwellung an den Oberschenkeln verstrichen ist.

Nach kurzdauernder günstiger Wirkung der Infusion (das Kind macht kaum noch einen benommenen Eindruck, Haut besser durchblutet, keine Hypertonie, keine Fechterstellung, im ganzen ruhiger) setzt gegen Mittag schnell wieder der alte Zustand ein: Benommenheit, Unruhe, Blässe, tiefe Atmung, Hypertonie der Muskulatur. An den inneren Organen ist sonst kein pathologischer Befund zu erheben.

Gegen Abend fällt an den Infusionsstellen in Ausdehnung des ursprünglich gesetzten Infiltrates eine livide Verfärbung auf, nachdem bislang diese Stellen völlig anämisch aussahen. Die livide Verfärbung ist scharfrandig durch eine rote Zone gegen die übrige Haut abgegrenzt.

1. X. Über Nacht weitere Verschlechterung. Kind sieht ganz verfallen aus, Hautfarbe grau. Stühle werden weiter spritzend entleert, sind wässerig, substanzarm. Erbricht häufig, mitunter gallig. Atmung sehr vertieft, beschleunigt. Die toxischen Symptome bestehen ausgeprägt. Die beschleunigte Atmung läßt an Pneumonie denken, über den Lungen ist aber in keiner Weise auch nur der geringste Befund zu erheben. Temperatur nicht erhöht.

An beiden Oberschenkeln zeigt sich jetzt in Ausdehnung des durch die Infusion gesetzten Infiltrates die Haut darüber völlig weiß, trocken, wie Leder sich anfühlend, teilweise mit noch livid verfärbten Flecken. Scharf sind diese Stellen durch eine rote Zone gegen die übrige Haut abgesetzt. Am linken Oberschenkel ist die Ausdehnung dieser nekrotischen Partie größer als rechts und reicht bis auf die Beugeseite. (Siehe nebenstehende Abbildung: die Farbunterschiede kommen hier weniger deutlich zum Ausdruck, doch erkennt man gut die Demarkationszone.)

Unaufhaltsam kommt es im Verlaufe des Tages zu fortschreitendem Verfall. Alle Mittel versagen. Der Blick trübt sich, Exitus um 23 Uhr. Die Sektion ergab noch bronchopneumonische Herde in beiden Lungen.

Sofort, nachdem die durch die Infusion bedingte Nekrose als solche erkannt war, wurden die zur Infusion benutzten Lösungen einer Nachprüfung unterzogen. Die Polarisation der Traubenzuckerlösung ergab genau 5%, während das benutzte Suprarenin einer O. P. Suprarenin hydrochlor. synthet. Lösung 1 : 1000 entnommen worden war.

Die Nekrosenbildung ist demnach bei diesem Kind als unmittelbare Folge der 5proz. Traubenzuckerinfusion, der wir zum Zweck der Kreislaufstützung Suprarenin zugesetzt hatten, anzusehen.

Fornara teilt im Jahre 1928 drei ähnliche Fälle mit. Bei Kindern im Alter von 7—18 Monaten, die an schweren Darmkatarrhen mit toxischen Erscheinungen erkrankt waren, traten nach einer subcutanen Injektion von 25 ccm einer Lösung, die $^1/_2$ ccm Adrenalin 1 : 1000 Parke Davis in 47 pro mille Glykoselösung enthielt, Nekrosen mit tiefer, kraterförmiger Gewebsabstoßung auf. Auf Grund seiner Beobachtung stellte *Fornara* Versuche bei 20 gesunden Kindern an, indem er einmal Adrenalin in isotonischer Kochsalzlösung und das andere Mal Adrenalin in isotonischer Glykoselösung in gleicher Dosis und Konzentration subcutan injizierte. Hierbei stellte er fest, daß die auf Adrenalin+Kochsalzlösung folgende Reaktion (Abblassung und Rötung der Haut) be-

Abb. 1.

reits nach einigen Stunden wieder verschwunden war, während auf die Injektion von Adrenalin+Glykose eine viel stärkere Reaktion (weiter ausgedehntere Rötung mit Ödembildung) eintrat, die auch viel langsamer wieder verschwand. Er zieht daraus den Schluß, daß Glykose die Adrenalinwirkung verstärkt.

Guillaume führt als begünstigende Faktoren, die zu lokalen Schädigungen nach Adrenalin führen, u. a. an:

a) oberflächlich ausgedehnte Injektionen,

b) Verdünnung in einer Lösung, welche das Adrenalin in großem Umkreis im Gewebe verbreiten läßt,

c) schon bestehende lokale oder allgemeine Kreislaufstörungen.

Während, wie *Fornara* beschreibt, beim gesunden Kind schon eine verstärkte Reaktion auf Adrenalin+25 ccm Glykose auftritt, so ist leicht einzusehen, daß bei einem flüssigkeitsverarmten, durch schwere Dyspepsie geschädigten, außerdem toxischen Kind mit darniederliegendem Kreislauf eine noch stärkere Reaktion auftreten kann.

Welches aber können die Ursachen sein, die bis zu einer so schweren Schädigung wie Nekrosen im Gefolge einer solchen Infusion führen?

Es ist natürlich an eine lokale Zirkulationsstörung zu denken, welche einerseits durch die Adrenalinwirkung auf die Gefäße hervorgerufen wird, andererseits durch die infolge der Infusion gesetzten prallen Anschwellung weiter begünstigt wird; auch kann die Adrenalinempfindlichkeit im ganzen gesteigert sein. In kürzerer Zeit kann ein schon geschädigtes decrepides Gewebe durch mehr oder weniger lange Anämisierung nekrotisch werden. Doch ist, wie aus dem Obigen hervorgeht, gerade der Kombination mit Glykose eine besondere Bedeutung beizumessen. Hier könnte es sich um Abbauprodukte der Glykose handeln, die an dieser Stelle, vielleicht in Verbindung mit Adrenalin oder toxischen Produkten, schädigend auf das Gewebe einwirken. Außerdem wird aber bekanntlich durch Adrenalin die Wasserresorption beschleunigt, so daß man sich vorstellen könnte, daß an der Infusionsstelle eine beschleunigte Resorption des Wassers stattfände und die großen Traubenzuckermoleküle liegen blieben, so daß diese nun als hypertonische Traubenzuckerlösung zur Wirkung kämen. Schließlich können aber mehrere der genannten Faktoren schädigend zusammenwirken.

Wir möchten auch unsererseits deshalb vor der kombinierten Adrenalin-Glykoseinfusion auf Grund dieser Beobachtung warnen, insbesondere aber bei Kindern mit Toxikose von einer solchen dringend abraten. Besonders scheint die bisherige Indikation für Adrenalinzusatz zur Infusionsflüssigkeit, nämlich die Kreislaufschwäche, nach dem Gesagten gerade eine Gegenindikation zu sein.

Literaturverzeichnis.

Lust, Diagnostik und Therapie der Kinderkrankheiten. — *Fornara, Piero*, Clin. e Igiene infant. **3**, Nr 7 (1928). — *Guillaume*, Bull. méd. **1925**.

Kiel, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Innsbruck.
Vorst.: Professor Dr. *F. J. Lang.*)

Über Knorpelstörung bei experimenteller Acidose.

Von
Dr. **V. Niederwieser.**

Mit 6 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 15. Dezember 1932.*)

Einleitung.

Die Erkenntnis, daß bei Verabreichung von Traubenzucker im Überschuß bei wachsenden Kaninchen eine der menschlichen und tierischen Rachitis gleichzustellende Knochenveränderung erzeugt werden kann (1, 2), ergab die Notwendigkeit, auch die Wachstumsfugen einer näheren Untersuchung zu unterziehen. Das Ergebnis dieser Knorpeluntersuchung ist, daß auch an den intracartilaginösen Verknöcherungsstreifen Abänderungen eintreten, die der rachitischen Knorpelstörung entsprechen und dadurch die Übereinstimmung der durch Traubenzuckerverabreichung hervorgerufenen „acidösen" Knochenerkrankung mit der Rachitis bekräftigen. Grundbedingung ist auch hier, daß jene der Verkalkung hinderlichen Verhältnisse bestehen, die auch die Ursache der rachitischen Knochenveränderung bilden. Diese Verhältnisse ermöglichen es, daß die physiologischen Wachstumsvorgänge an den Wachstumsfugen und die mechanischen Reizeinwirkungen, denen diese Gebiete ausgesetzt sind, zu der in der rachitischen Knorpelstörung sich ausprägenden Wirksamkeit gelangen (*Pommer*[3]). Die Verschiedenheiten in der Ausbildung und Entwicklung der Veränderungen an den Wachstumsfugen können ebenso, wie bei der experimentellen Rachitis, die an den einzelnen Verknöcherungsbezirken ungleiche Wachstumsstärke erklären (*Lang*[4]).

Der Mitteilung der eigenen Untersuchungsergebnisse ist aus dem Schrifttum vorauszuschicken, daß *Katase* und seine Mitarbeiter[5] bei Kaninchen, Meerschweinchen, Tauben und Hunden, denen Rohrzucker, Traubenzucker verabreicht wurde, eine auffallende Verschmälerung der Wachstumsfugen, sowie eine starke Verkürzung, bisweilen sogar ein Verschwinden der Knorpelpfeiler durch außerordentlich gesteigerten Abbau beobachtet haben. Die Veränderungen an den Knochen ihrer Versuchstiere wurden von *Katase* und Mitarbeitern aber nicht als rachitisch erkannt, ja *Seta*[6] bemerkt ausdrücklich, daß „der Rosenkranz, welcher für Rachitis als spezifisch gilt, auch bei unserer alimentären acidösen Osteopathie" auftreten

kann „und aus diesem Grunde nicht als pathognomonisches Zeichen für Rachitis anzusehen ist. In der Pädiatrie ist man oft geneigt, derartige Veränderungen am Thorax als ein rachitisches Symptom zu betrachten, so daß die auf Rachitis abgegebenen Diagnosen in manchen Fällen nicht immer dem wahren Sachverhalt entsprechen. Von diesem Gesichtspunkt ausgehend, glauben wir, einen für die Pädiatrie nützlichen Hinweis auf die Möglichkeit geben zu können, daß das Auftreten des Rosenkranzes auch auf andere Knochenerkrankungen zurückzuführen sein kann" (S. 21).

Eigene Befunde.

Das Untersuchungsmaterial stammt von 6 wachsenden Kaninchen, denen 2mal täglich 3,5 g Traubenzucker unter die Haut einverleibt wurden, und die bei einer Versuchsdauer von 33—85 Tagen in zunehmender Stärke Knochenveränderungen darboten, die der menschlichen und tierischen Rachitis entsprachen (vgl. *Haslhofer* und *Custer*[2]). Von allen Tieren wurden die Wachstumsfragen der Rippen, der Wirbelkörper, des Beckens, des Brustbeines und der langen Röhrenknochen nach Fixierung in Müller-Formol, Entkalkung in 5proz. Salpetersäure, Einbettung in Celloidin und Färbung zur Darstellung der Verkalkungsverhältnisse nach *Bock* sowie mit saurem Hämalaun bzw. Hämatoxylin-Eosin histologisch untersucht.

Vergleichstier 30. Wachstumsfuge der proximalen Metaphyse des Schienbeines am Sagittalschnitt in mehrfach abgebogenem Verlauf durchwegs gleich breit. Bei stärkerer Vergrößerung in unmittelbarer Angrenzung an den Epiphysenknochen eine schmale ruhende Knorpelzone. In der blaugefärbten, homogenen Grundsubstanz des Fugenknorpels spindelige Zellen mit dunklem Kern und Zelleib, die quer übereinander zu hohen, nach der Epiphyse vielfach zusammenstrebenden

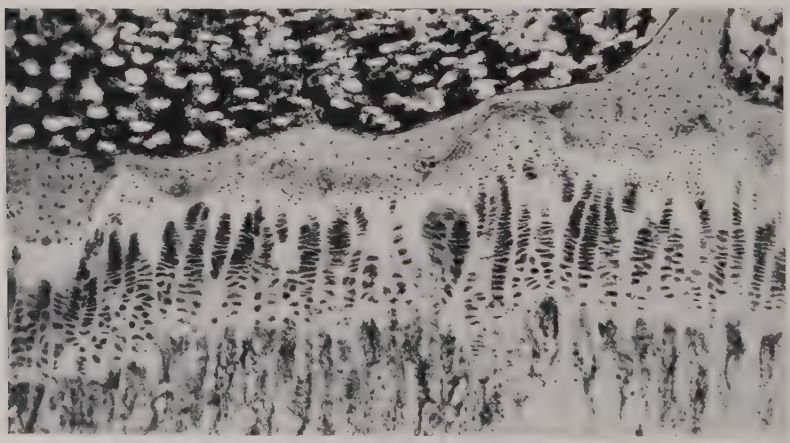


Abb. 1. Teilbild der Wachstumsfuge der proximalen Tibiametaphyse des Vergleichstieres 30. Oben im Bilde: Epiphyse mit einem großen Markraum, der lymphoides Mark enthält. Unten im Bild die enchondrale Ossifikationszone.

Säulen geschichtet sind. Die zwischen den Zellen der Zellsäulen liegende Grundsubstanz dunkler gefärbt als die Grundsubstanzbalken, die oft eine deutliche Längsfaserung erkennen lassen (Abb. 1). Die Zellen der präparatorischen Verkalkungszone — nach kurzem Übergang aus dem Reihenknorpel — groß und hell mit rundem hellen Kern und reichlich hellem Protoplasma. Grundsubstanzpfeiler schmal, in nach *Hansen-Bock* gefärbten Schnitten vollkommen verkalkt, schwarzblau. Die Verkalkungsschicht auf der ganzen Linie in lebhaftem vasculären Abbau, indem Markgefäße in die Zellsäulen vordringen und die Kapseln der Knorpelzellen aufbrechen. Die nicht abgebauten Grundsubstanzstreifen von Osteoblasten umlagert, die eine zarte dünne Lage unverkalkter Knochensubstanz an die Knorpelbalken anlagern. Die Bälkchen der primären Spongiosa mit zentralen Knorpeleinschlüssen, von Osteoblasten besetzt und durch Markräume voneinander getrennt, die außer Gefäßen auch schon zelliges Mark in geringer Menge enthalten.

Versuchstiere (30, 75, 40, 89). Der ruhende Knorpel mit zum Teil großen, hellen, zum Teil kleinen dunkeln Zellen in homogener gefäßloser

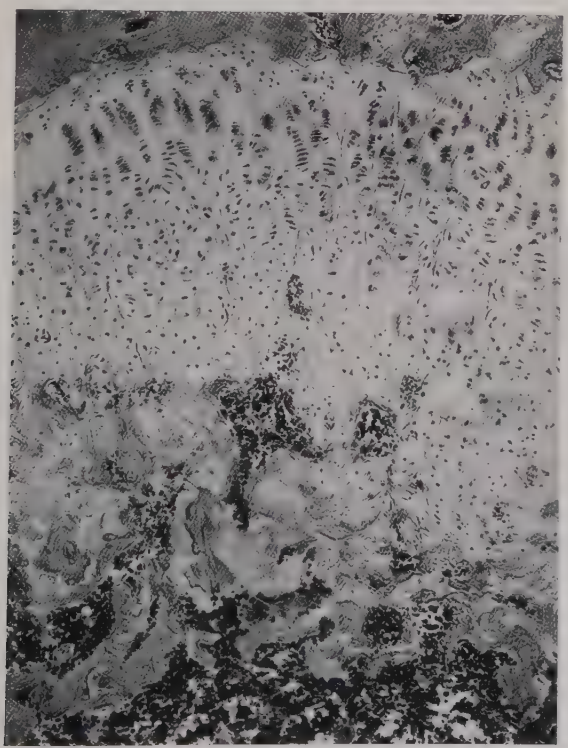


Abb. 2. Teilbild der Wachstumsfuge der proximalen Tibiametaphyse des Versuchstieres 40 mit Vascularisation der großzelligen Knorpelregion von den Markräumen der Spongiosagrenze aus.

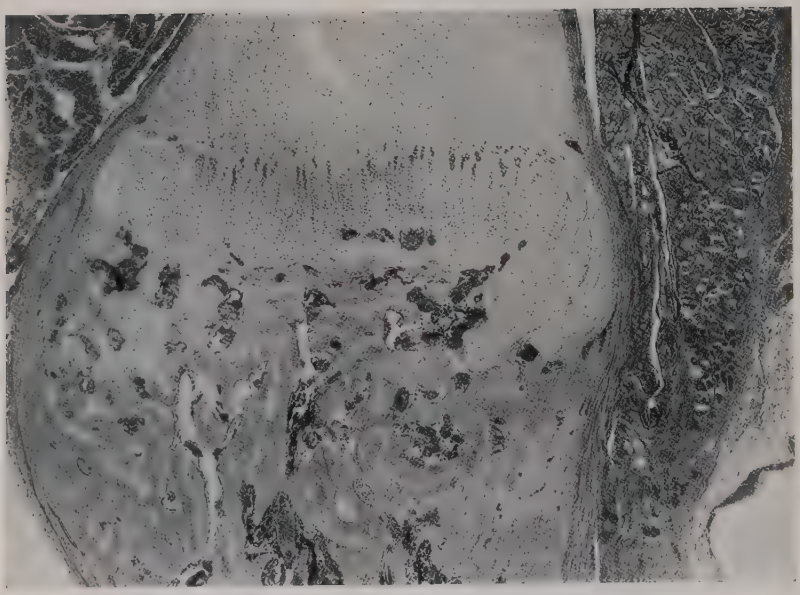


Abb. 3. Übersichtsbild der Knochenknorpelgrenze einer Rippe des Versuchstieres 52 mit verbreiterter Wachstumsfuge.

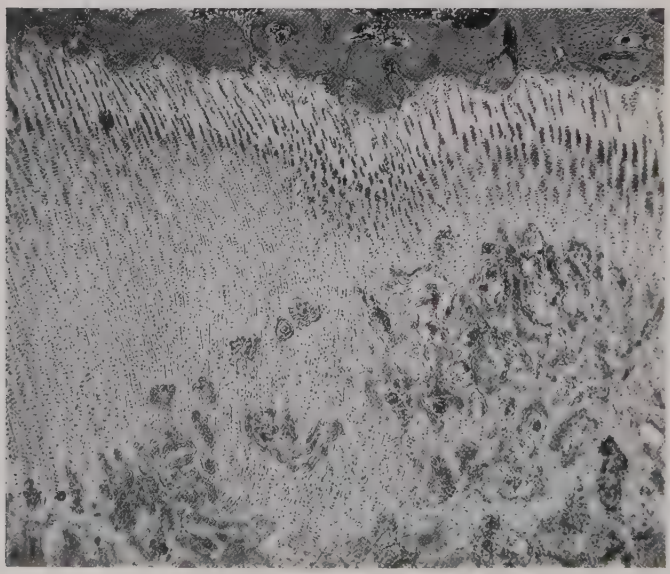


Abb. 4. Teilbild der proximalen Oberschenkelmetaphyse des Versuchstieres 52. Verbreiterte Wachstumsfuge mit Vascularisation der großzelligen Knorpelregion.

hellrotvioletter Grundsubstanz, nicht verbreitert. In der Knorpelwucherungsschichte die Zellsäulen höher bzw. die Zahl der nebeneinanderstehenden Zellsäulen vermehrt. Die Verkalkungszone, die die großzellige Region von der angrenzenden enchondralen Ossifikation trennt (an *Hansen-Bock* gefärbten Schnitten), nur mangelhaft ausgebildet.

An den Stellen, die die einander naheliegenden verkalkten Knorpelpartien trennen, Markraumbildungen der primären Spongiosa, die sich

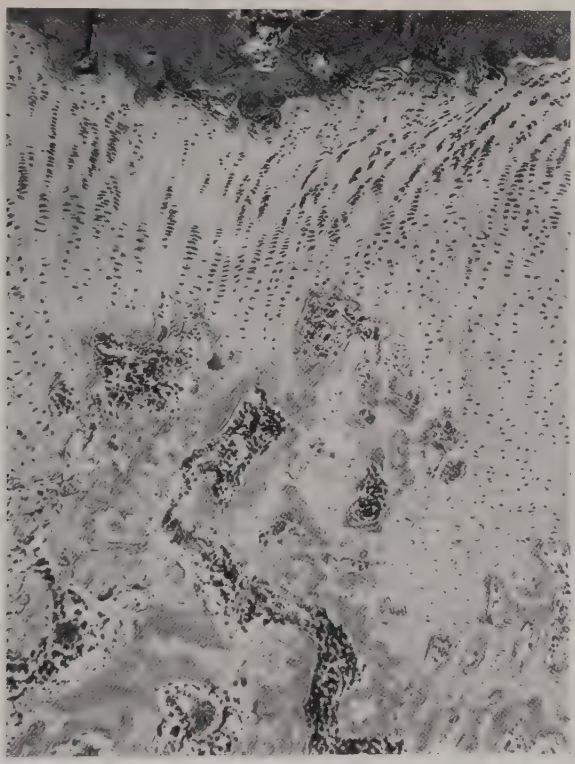


Abb. 5. Teilbild aus der Wachstumsfuge der proximalen Oberschenkelmetaphyse des Versuchstieres 52. Markräume der Spongiosagrenze, die sich in die großzellige Knorpellage hinein fortsetzen.

in Form blind endender, teils gerade, teils schief verlaufender Ausbuchtungen in die großzellige Region hinein fortsetzen. Inhalt der Markräume aus strotzen dmit Blut gefüllten, zartwandigen Endothelröhren gebildet (Abb. 2). Im Gegensatz zu der angegebenen pathologischen Vascularisation des Knorpels und anderen Gebieten der gewöhnliche Befund enchondraler Ossifikation, indem Blutgefäße die Knorpelkapseln eröffnen und große Räume schaffen, die gefäßreiches Bindegewebe führen und auch mangelhaft verkalkte Knocheninseln enthalten. Fehlen einer

primären Spongiosa im Sinne einer eigenen Schichte von Knochenbälkchen, indem unregelmäßig angeordnete Knochenspangen entwickelt sind, die zentrale Knorpeleinschlüsse enthalten und deren Oberflächen von einer breiten Schichte kalklosen Knochengewebes begrenzt sind. Die Gefäße des Markes der primären Spongiosa sowie auch der angrenzenden Diaphyse blutüberfüllt. Da und dort Lagen fibrösen Markgewebes, das die Bälkchen umscheidet.

Versuchstiere 48 und 52. Knochenknorpelgrenzen namentlich der Rippen verbreitert, aufgetrieben (Abb. 3). Präpatorische Verkalkungs-

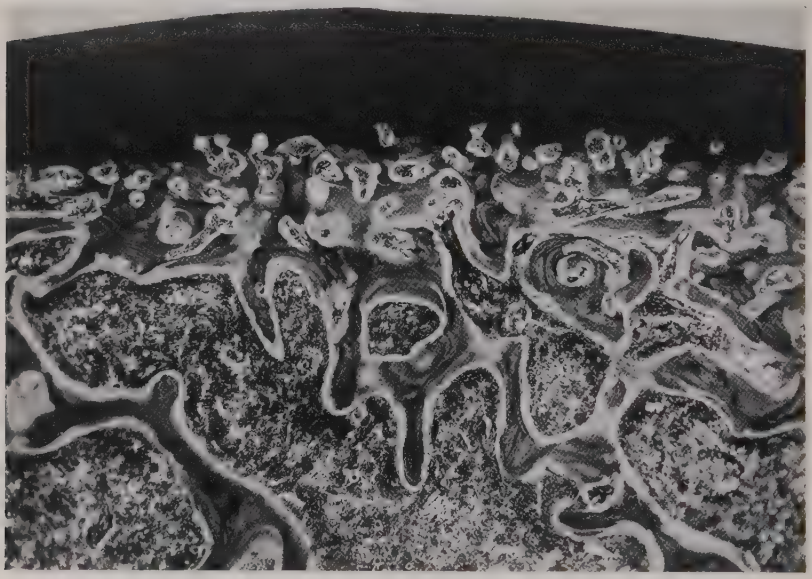


Abb. 6. Vascularisation des Gelenkknorpels des Oberschenkelkopfes (Versuchstier 52). Spongiosabälkchen mit breiten kalklosen Knochensäumen. (Färbung *Hansen-Bock*, daher Knorpel dunkel.)

schichte vielfach unterbrochen. Nur da und dort noch zusammenhängende Streifen verkalkten Knorpels. Im Gebiete der Unterbrechungsstellen oft zahlreiche, dicht stehende Markraumbildungen, die aus der primären Spongiosa in die großzellige Knorpelregion vordringen (Abb. 4 und 5). Die Markräume mit oft kolbig ausgedehntem Ende. Inhalt überwiegend durch blutüberfüllte Capillaren dargestellt, die aus den Gefäßen der primären Spongiosa entspringen und indem sie an der Kuppe der Markraumfortsätze umbiegen, geschlossene Schlingen darstellen. Zwischen den Gefäßschlingen und der Knorpelsubstanz oft kleine Spindel- und Rundzellen, die in entsprechende Grübchen der Knorpelgrundsubstanz hineinpassen und damit für den Abbau des Knorpelgewebes verantwortlich gemacht werden können. Markähnliche Entwicklung dieser

Zellen nur an Gefäßschlingen, die in den kolbig endenden Markraumfortsätzen liegen. Primäre Spongiosabälkchen mit Knorpeleinschlüssen, außerordentlich unregelmäßig angeordnet mit breiten kalklosen Anlagerungsräumen bzw. vollkommen unverkalkt. Markräume der primären Spongiosa bzw. der angrenzenden Schaftgebiete vielfach fibrös mit weiten gestauten Gefäßen. Örtlich namentlich am Rande der Wachstumsfugen in der Höhe der primären Spongiosa Befunde gesteigerten ostoklastischen Abbaues.

In Ergänzung ist noch anzuführen, daß auch der Gelenkknorpel oft auf große Strecken hin ein auffallendes Vordringen von Markraumfortsätzen in den kalklosen Gelenkknorpel hinein aufweist (Abb. 6).

Ergebnisse.

Wie aus den dargelegten Befunden der mikroskopischen Untersuchung hervorgeht, bleiben im allgemeinen die Veränderungen an den Wachstumsfugen — gegenüber den Befunden der kindlichen Rachitis — an Stärke und Ausdehnung zurück. Diese Tatsache legt nahe, daß es sich jedenfalls um eine erst in Ausbildung begriffene und nicht hochgradige Rachitis handelt. Doch zeigt auch hier — neben dem auffälligen Hervortreten der kalklosen Knochensubstanz in den Spongiosabalken — die mangelhafte Anbildung der Verkalkungsschicht des Knorpels den Bestand von Verhältnissen an, die der Kalkablagerung hinderlich waren. Dadurch kam die präparatorische Verkalkungszone allmählich unter der Fortdauer des Abbaues zum Schwund, während unter den angegebenen Umständen im großzelligen Knorpel keine entsprechende Kalkablagerung mehr erfolgt ist. Die durch den gestörten Abbau des Knorpels veranlaßte Verbreiterung des Fugenknorpels, sowie das Emporwachsen von Markraumfortsätzen, dürfte wohl auch die zum Teil deutlich bemerkbare Anschwellung der Knochenknorpelgrenze, namentlich der Rippen, bedingt haben. Die Entstehungsbedingungen dieser Befunde an den intracartilaginären Ossifikationsstreifen dürften — in ähnlicher Weise, wie dies *Pommer* (3, S. 379) in seinen grundlegenden Untersuchungen für die kindliche Rachitis ausgeführt hat — in funktionell-mechanischen Reizeinwirkungen zu erblicken sein, die durch den Wegfall der Stütze und Halt gebenden Knorpelverkalkungszone an den intracartilaginären Ossifikationslinien gegeben sind. Im besonderen ist mit *Pommer*[3] der Druck anzuführen, den die Skeletteile überall, wo sie aneinandergegliedert sind und gegeneinander wachsen, gegenseitig ausüben und erleiden, wobei die Druckwirkung nicht nur in den an Gelenken vereinigten Knochenenden, sondern auch an der Grenze der Rippenknorpel bzw. an den Wachstumsfugen zur Entfaltung gelangt. Unter anderen Reizeinwirkungen, die die Knochenknorpelgrenze zeitlich und örtlich erleidet, sind nach *Pommer*

die Bewegungen der verschiedenen Skeletteile sowie die Schwere der aufgelasteten Körperteile anzuführen, da ja ihr wechselndes Einwirken und Nachlassen einen das Wachstum der Knochen fördernden Umstand bedeutet.

Diese genannten Reizeinwirkungen und all die damit verbundenen Störungen sind die Folge örtlich gegebener physiologischer funktionell-mechanischer Einflüsse, die durch den Bestand der der Kalkablagerung hinderlichen Verhältnisse zu freier Wirksamkeit gelangen.

Die Verschiedenheiten in der Ausbildung und Entwicklung der Veränderungen an den Wachstumsfugen findet ebenso wie bei der menschlichen Rachitis durch die an einzelnen Ossifikationsbezirken ungleiche Wachstumsstärke ihre Erklärung.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen — entgegen den Deutungen und Folgerungen *Katases* und seiner Mitarbeiter — eine der kindlichen und tierischen Rachitis gleichzustellende Knorpelstörung (auch Knochenveränderung) erzeugt und durch die mikroskopische Untersuchung nachgewiesen werden konnte.

Literaturverzeichnis.

[1] *Lang, F. J.*, Osteodystrophia fibrosa der Kieferknochen und Epulis. Arch. klin. Chir. **172**, 673 (1932). — [2] *Haslhofer, L.*, u. *R. P. Custer*, Knochenveränderungen bei Acidose. Virchows Arch., im Druck. — [3] *Pommer, G.*, Untersuchungen über Osteomalacie und Rachitis usw. Leipzig: F. C. W. Vogel 1885. — [4] *Lang, F. J.*, Zur Frage der experimentellen Rachitis. Arch. klin. Chir. **134**, 805 (1925). — [5] *Katase, A.*, Der Einfluß der Ernährung auf die Konstitution des Organismus. Berlin und Wien: Verlag Urban u. Schwarzenberg 1931. — [6] *Seta, S.*, bei *Katase*, S. 120.

Innsbruck, Müllerstr. 44.

Salmonella-Suipestifer-Infektion bei einem Säugling.

Von

Dr. **S. van Creveld** und Dr. **A. Charlotte Ruys** (Amsterdam).

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 20. Dezember 1932.*)

Auf Grund von Beobachtungen gelegentlich verschiedener Epidemien und isolierter Krankheitsfälle hat der Bacillus Suipestifer in den letzten Jahren sowohl in bakteriologischer und klinischer wie in epidemiologischer Hinsicht die besondere Aufmerksamkeit geweckt. Wenn wir uns auf Holland beschränken, so können wir sagen, daß auch hier schon Beobachtungen einiger kleiner Epidemien[1] und separater Fälle von Suipestiferinfektion bei Menschen vorliegen[2]. In Holländisch-Indien hat *Bosch*[3] vor einigen Jahren eine Epidemie, verursacht durch einen Bacillus vom Typus Suipestifer beobachtet und dabei mitgeteilt, daß auch sporadische Suipestiferinfektionen früher dort vorgekommen waren. Einige Jahre vorher hatte Prof. *Snyders* auf die mögliche Bedeutung des sog. Deli-Suipestifer für einige Krankheitsfälle, in Indien beobachtet, hingewiesen. Von großem Interesse für das Problem der Suipestiferinfektion sind auch Untersuchungen, welche an Schweinen von *ten Thye*[4], von *Goslings*[5] und von *van Manen*[6] hier angestellt wurden. Bis vor kurzem galt der Salmonella-Suipestifer als sehr wenig pathogen für den Menschen, aber es zeigt sich immer mehr, daß man diesen Standpunkt verlassen soll. *Van Manen* weist auch darauf hin, daß die Vorschriften für die Fleischbeschau, wie sie u. a. noch in Holland bestehen, in dieser Hinsicht einer Revision bedürfen.

Suipestiferinfektionen verlaufen unter den verschiedensten Krankheitsbildern. *Bosch* u. a. weisen auf den ernsten Charakter, den diese Salmonellose sehr oft haben kann; speziell im Kindesalter fand er oft einen bösartigen Verlauf.

Wir teilen hier eine eigene Beobachtung von Suipestiferinfektion bei einem Säugling mit, weil dieser Fall einige besondere Kennzeichen hatte.

Unser Kind ist ein Zwilling, der ungefähr gleichzeitig mit dem anderen Zwilling erkrankte. Wir lassen hier erst eine kurze Beschreibung der Krankheit beim letztgenannten Kinde folgen, um darauf ausführlicher über den erstgenannten Zwilling, der am Leben blieb und wobei die Suipestiferinfektion festgestellt wurde, zu reden.

Am 11. I. 1932 kam der 5 Monate alte Säugling K. B. zu uns ins Krankenhaus mit der Diagnose Bronchopneumonie. Das Kind war seit 8 Tagen krank; am Tage vor der Aufnahme ins Krankenhaus war der Zustand verschlimmert. Das Kind war vorher nie krank gewesen, wurde rechtzeitig und spontan geboren, war als Zwilling das 5. bzw. 6. Kind gesunder Eltern. Die Krankheitssymptome vor der Aufnahme waren: Starke Dyspnoe, Husten, Fieber, daneben auch frequenter und schleimiger Stuhl. Bei der Aufnahme machte das Kind sofort den Eindruck, schwerkrank zu sein, war blaß-cyanotisch, zeigte Dyspnoe mit Nasenflügelatmen. In den Lungen Symptome einer Bronchopneumonie, speziell im rechten Oberlappen. Der Stuhl kam einige Male täglich und war schleimig. Die Abweichungen in den Lungen verschlimmerten schnell, und am 3. Tage nach der Aufnahme starb das Kind. Bei der Obduktion wurde gefunden: Tracheobronchitis mucopurulenta, Pneumonia lobularis plus Pleuritis fibrinosa, weiter eine geringe interstitielle Myokarditis und Nephritis. Wir wollen sofort hinzufügen, daß nach der Meinung des Pathologen die Abweichungen, welche bei diesem Kinde in Lungen, Herz und Nieren gefunden wurden, nicht verschieden waren von denjenigen, die bei einer Bronchopneumonie oder Bronchiolitis des öfters vorkommenden Typus gewöhnlich gefunden werden.

Am Tage nach dem Tode dieses Kindes (15. I. 1932) wurde der Zwillingsbruder G. B., der hier unser spezielles Interesse hat, ins Krankenhaus aufgenommen, auch mit Bronchopneumonie. Dieser Säugling war ungefähr gleichzeitig mit dem anderen Kinde erkrankt, aber seit 2 Tagen war der Zustand schlimmer geworden. Das Kind hatte starke Dyspnoe, hustete schwerer; der Stuhl war grün und schleimig. Auch dieses Kind war zuvor nie krank und hatte dieselbe Ernährung gehabt. Bei der Aufnahme machte es einen mäßig kranken Eindruck, zeigte leichte Dyspnoe ohne Nasenflügelatmen, hustete ziemlich viel. Kein Ikterus, keine Cyanose. Starke rachitische Symptome. Ernährungszustand ziemlich gut. Nasen, Mund, Rachen und Ohren normal. Herz normal. In den Lungen bronchopneumonische Symptome im rechten Ober- und Mittellappen. Weiter diffuse bronchitische Geräusche. Leber und Milz kaum palpabel; Extremitäten normal. Leichte exsudative Symptome, keine Roseolen. Reflexe normal. Die bronchopneumonischen Symptome wurden in den ersten Tagen nach der Aufnahme stärker. Im Harn war nur die Urobilinreaktion positiv. Der Stuhl war wenig frequent, schleimig. Am 5. Tage nach der Aufnahme trat die Indikation zur doppelseitigen Paracentese auf. Die Lungensymptome beherrschten das Krankheitsbild fortwährend. Der Stuhl war nach 12 Tagen normal, als die bronchopneumonischen Symptome noch deutlich wahrzunehmen waren.

Am 3. II. war das Kind bedeutend kranker, die Abweichungen in den Lungen waren verstärkt, es bestand eine leichte Nackenstarre, die nach 2 Tagen wieder verschwand. Während den ersten Februarwochen blieb der Zustand ungefähr derselbe. Die Ohren waren nach Mitte Februar wieder gut. Am 20. II.: Zustand viel verbessert, Temperatur für das erstemal normal (vgl. Fieberkurve). In den Lungen im rechten Unter- und Mittellappen noch deutliche bronchopneumonische Symptome. Am 25. II. entstand unter mäßiger Temperatursteigerung *plötzlich*

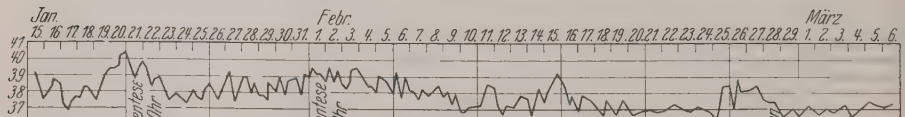


Abb. 1.

Schwellung und Rötung des rechten Knies, also mehr als 7 Wochen nach Beginn der Krankheit. Am 28. II. Punktion des rechten Kniegelenks; es wurden einige Tropfen eitrig-hämorrhagischer Flüssigkeit erhalten, die sofort in einer Bouillonkultur gezüchtet wurden. Es wuchsen darin Bakterien, die sich später als B. paratyphi des Suipestifertypus herausstellten. Diese Tatsache war Veranlassung zu einer näheren Untersuchung des Stuhles, Harns und Blutserums an verschiedenen Daten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen folgen weiter unten.

Am 29. II.: Temperatur wieder normal, allgemeiner Zustand ziemlich gut. Anfang März: Allgemeiner Zustand ziemlich gut, mäßig starker Hustenreiz. Rechtes Knie noch erheblich angeschwollen, aktive und passive Beweglichkeit beschränkt. Anfang März: Ziemlich akut erhebliche Lymphdrüsenschwellung in der rechten Leiste. Am 7. III.: Röntgenphoto des rechten Knies und Oberschenkels: Schwellung hauptsächlich intraartikulär und Infiltration der Kapsel. Am 21. III.: Knie ist im Streckverband fast ganz gerade geworden, ist auch viel weniger geschwollen und weniger schmerzhaft. Allgemeiner Zustand ist gut; in beiden Lungen nur noch grobe bronchitische Geräusche. Am 29. III.: Allgemeiner Zustand gut; Drüsenschwellung in rechter Leiste fast ganz verschwunden. Am 7. IV.: Allgemeiner Zustand gut, Lungen keine Abweichungen.

Am 13. IV. neue Röntgenphotos des rechten Knies: Kapselzeichnung noch deutlich zu sehen, aber die Schwellung der Kapsel hat viel abgenommen. Am 1. V.: Allgemeiner Zustand sehr gut, Beweglichkeit des rechten Knies viel besser. Am 21. V.: Zustand gut, Lungen keine Abweichungen, rechtes Knie noch etwas verdickt. Harn normal. Mitte Juni: Zustand gut. 20. VI. entlassen.

Am 18. X. Kontrolle: Allgemeiner Zustand sehr gut, das Kind steht, das Knie ist geheilt.

Anläßlich der Identifizierung der Kultur des Kniepunktates* als eine Salmonella der Suipestifergruppe (Typ *Kunzendorf*) wurde am 24. III. das Blut auf die Anwesenheit von Agglutininen gegenüber verschiedener Paratyphusstämme untersucht mit folgendem Resultat:

Suipestifer aus Deli	1:2000
Eigener Stamm aus Knie	1:1000
Gläser-Voldagsen-Neukirch . . .	1: 500
Breslau	1: 100
Schottmüller	1: 250

Sättigungsproben zeigten, daß wir berechtigt waren, diese Agglutinationen auf Rechnung einer Suipestiferinfektion zu stellen.

Die Untersuchung des Stuhles und Harns ergab folgende Resultate:

24. III.	1932	Stuhl Suipestifer positiv (*Kunzendorf*)
12. IV.	1932	„ „ „ , Harn negativ
27. IV.	1932	„ „ „
2. V.	1932	Harn negativ
18. V.	1932	Stuhl „ , Harn negativ.
2. VI.	1932	„ „ , „ „

Die Blutuntersuchung vom 2. VI. 1932 ergab:

Agglutination:	mit Paratyphus *Schottmüller*	1: 500
	„ Suipestiferstamm des Patienten	1:2000
	„ *Gläser-Voldagsen-Neukirch*	1: 500

* Dr. *Silberstein* hatte die Freundlichkeit uns behilflich zu sein.

Am 18. VIII. 1932 ergab das Serum noch folgendes:

mit verschiedenen Suipestiferstämmen 1:250 — 1:500
„ *Schottmüller* 1:500
„ *Breslau* 1:250

Absorptionsversuche zeigten auch jetzt wieder, daß diese Agglutinationen auf Rechnung der Suipestiferinfektion gestellt werden durften.

Während der Pflege des Kindes wurde einige Male eine Blutuntersuchung vorgenommen, aber nicht während der ersten Woche des Aufenthaltes im Krankenhause. Es wurde dabei nie Leukopenie oder starke Leukocytose gefunden; die Anzahl der Leukocyten war meistens normal oder nur wenig erhöht. Daneben bestand im Anfang eine erhebliche Verschiebung nach links und starke toxische Granulation der Leukocyten, und immer eine leichte Eosinophilie. Mit Hinsicht auf letzteres erinnern wir daran, daß das Kind exsudative Symptome zeigte.

Das hier mitgeteilte Krankheitsbild verlief bei diesem Kinde also, ebenso wie beim verstorbenen Zwillingsbruder, hauptsächlich als eine Krankheit der Atmungsorgane. Als Komplikationen kamen dabei: eine Otitis media purulenta duplex, eine Arthritis des rechten Kniegelenkes und eine leichte Lymphadenitis, die vielleicht mit letzterer Komplikation zusammenhing. Daneben waren im Anfang leichte dyspeptische Symptome anwesend. Aus dem Kniepunktate und aus dem Stuhl wurde S. Suipestifer gezüchtet. Das Blut enthielt Agglutininen gegenüber S. Suipestifer.

Hatten wir es hier mit einer Krankheit, die primär vom S. Suipestifer verursacht wurde, zu tun? Die schon zitierte, von *Bosch* in Holländisch-Indien beobachtete Epidemie begann unter Kindern. Bei vielen dieser fing die Krankheit an mit Bronchopneumonie, und einige Male verlief die Krankheit auch weiter ganz so. Die Epidemie unter den Kindern schwand gleichzeitig mit der der Kinderpneumonie. *Bosch* erachtet es unwahrscheinlich, daß die Pneumonie schon den Anfang der Salmonellose darstellte; er denkt vielmehr an eine Widerstandsverminderung des Organismus durch die Pneumonie, wodurch die Suipestifer freies Spiel bekommt. Ganz auszuschließen, daß es primär doch eine Salmonellainfektion war, kann er nicht; *Bosch* erinnert außerdem selbst an die Tatsache, daß die sog. bacilläre Ferkelpest auch Lungenherde aufweist (s. a. *ten Thye*[4]).

Wenn man andere Publikationen über Epidemien oder einzelne Fälle der Suipestiferinfektion studiert, ergibt sich, daß Symptome seitens der Atmungsorgane im Krankheitsbild öfters vorherrschen. Es sei hier besonders an die meisten der von *MacAdam*[7] bei Erwachsenen beschriebenen Krankheitsfälle erinnert, die jetzt auch als Fälle von Suipestiferinfektion betrachtet werden dürfen. Roseolen fehlten gleichfalls; in einigen letal endenden Fällen konnte der Mikroorganismus nach

dem Tode auch aus der Lunge in Reinkultur gezüchtet werden. Bei den von *Savage* und *Bruce White*[8] zu ihren ausführlichen Untersuchungen über die Salmonella verwendeten Stämme rührten auch einige von Patienten her, bei welchen die Krankheit wie eine Influenza verlaufen war. Bei der von *Pot*[2] beschriebenen Infektion handelte es sich um einen erwachsenen Mann, der an Lungenentzündung erkrankt war und einige Tage später starke Diarrhöe bekam. Auch die von Frl. *Matveld*[2] beschriebene Patientin mit Suipestiferinfektion zeigte bei der Aufnahme ins Krankenhaus starke Abweichungen in den Lungen. *Krüger*[9] erwähnt den Befund von Suipestiferbacillen bei einem Pleuraempyem. *Silberstein*[10] teilt außer dem Krankheitsfall von *Pot* noch eine Suipestiferinfektion mit, bei der die Krankheit mit Schüttelfrost als eine Bronchopneumonie anfing; erst später kam die Diarrhöe dazu, und die Untersuchung des Sputums erwies sich als negativ. Im allgemeinen zeigt es sich, daß bei allen Salmonellen, auch bei denen der Kinder, deutliche Symptome seitens der Atmungsorgane nicht nur vorkommen können, sondern sogar nicht selten das Krankheitsbild beherrschen können. Immer bleibt dann die Frage offen: hat man es mit einer primären oder mit einer sekundären Invasion zu tun?

Auch wir können nicht den Beweis liefern, daß bei unserem Patienten die Salmonellose primär auftrat, weil das Sputum nicht auf Salmonella untersucht wurde und weil über dem klinischen Verlauf einer Suipestiferinfektion des Typus *Kunzendorf* bei Säuglingen, soweit wir wissen, nichts bekannt ist*.

Arthritis ist eine häufige Komplikation bei Salmonellainfektionen, speziell bei Kindern. *Nabarro* c. s.[13] teilen mit, daß sie zweimal bei einem Kinde aus dem Punktat eines Gelenkabscesses Suipestiferbacillen gezüchtet haben. Aus der holländischen Literatur erwähnen wir u. a. *Bosch*[3], der auch eine akute Entzündung des rechten Kniegelenkes bei einem seiner Patienten von 11 Monaten beobachtete. *Dykstra* und *van der Hoeden*[11] sahen bei der von ihnen beschriebenen Paratyphusepidemie zweimal eine Arthritis des Ellbogen- bzw. Schultergelenkes bei Mädchen von 2 Jahren bzw. $1^1/_2$ Jahren. Das Ellbogengelenk wurde punktiert und enthielt Paratyphusbacillen. Ob der von *Doeleman*[12] beschriebene Fall von Hydrops genu paratyphosus bei einem Säugling als ein solcher betrachtet werden darf, ist fraglich, weil die Diagnose Paratyphus hier unseres Erachtens nicht ganz festgestellt wurde. Daneben ist aber die Arthritis als Komplikation der Krankheiten der Atmungsorgane, die nichts mit Salmonellainfektion zu schaffen haben,

* *Anmerkung bei der Korrektur: H. Rau* [Z. Kinderheilk. **52**, 510 (1932)] beschrieb eine Suipestifererkrankung bei einem 7 Monate alten Säugling, die als eine schwere typhös-septische Allgemeinerkrankung mit Gastroenteritis verlief. Der Suipestifertypus wird nicht erwähnt.

im Kindesalter auch keine Seltenheit; wir selber sahen im letzten Jahre drei solcher Kinder. Insoweit wir nachforschen konnten, hat man bei einer gelegentlichen Punktion des betroffenen Gelenkes aus der erhaltenen Flüssigkeit niemals den Bacillus suipestifer gezüchtet. Bei zwei der von uns beobachteten Kindern mit Arthritis als Komplikation einer Krankheit der Atmungsorgane war auch nicht die Rede von einer spezifischen Agglutination des Blutserums. Weiter wollen wir darauf hinweisen, daß auch der Fiebertypus unseres Säuglings die größte Ähnlichkeit zeigte mit dem, den *Bosch* so oft bei Kindern sah. Die Tatsache, daß unser Patient, ebenso wie das verstorbene Zwillingskind, eine schwere Rachitis mit Thoraxveränderungen hatte, kann vielleicht erklären, weshalb eine allgemeine Infektion sich hier in erster Linie als eine Krankheit der Atmungsorgane manifestierte.

Die epidemiologische Untersuchung der Entstehung der Suipestiferinfektion hat weiter für die obengenannte Frage noch eine wichtige Angabe geliefert. Wir bemerkten schon, daß der Zwilling ungefähr gleichzeitig erkrankte; die Kinder stammten aus einer Familie, die in einem ländlichen Teil Amsterdams lebte. Die Untersuchung seitens der amtlichen Behörden ergab, daß bei dieser Familie und in den benachbarten Häusern Schweinehändler wohnten zur Zeit, als die Kinder erkrankten. Von den da ebenfalls anwesenden Schweinen starben, kurz bevor die Kinder krank wurden, mehrere gleichzeitig, vielleicht an „Schweinepest" (von einem Händler 5 von 15 Schweinen). Nachdem einmal die Infektion bei dem Kinde festgestellt war, wurde der Stuhl aller Hausgenossen, auch der einwohnenden Schweinehändler, bakteriologisch untersucht, aber mit negativem Erfolg; und keiner zeigte Krankheitssymptome.

In dieser Familie hat also vielleicht die Möglichkeit zur Infektion mit einem Suipestiferbacillus bestanden (Kontaktinfektion der Säuglinge mit einem Schweinehändler vielleicht als Zwischenperson, oder vielleicht Infektion durch Milch?).

War die Salmonellose nicht primär, so hatte das Kind wahrscheinlich schon vor der Aufnahme ins Krankenhaus die Paratyphusbacillen im Darmtractus, ohne daß diese zu Krankheitssymptomen Veranlassung gaben*. In einem bestimmten Augenblick konnten vielleicht diese Bakterien in den von der Bronchopneumonie geschwächten Organismus eindringen und die Arthritis verursachen.

* Bei dem verstorbenen Zwillingskinde konnte selbstverständlich die Frage, ob es sich auch hier um eine Suipestiferinfektion handelte, nicht mehr genügend untersucht werden. Am Ende der Krankheitsgeschichte erwähnten wir schon, daß bei der Obduktion keine speziellen Anomalien in den Organen gefunden wurden. In den Schnitten der aufbewahrten Nieren wurden später auch keine Gruppen von Bakterien gefunden, die vielleicht in irgendwelcher Weise noch einen Anknüpfungspunkt hätten geben können.

Insoweit weicht diese Infektion mit dem Typus *Kunzendorf* vom gewöhnlichen Krankheitsverlauf ab, daß diese Bakterien, wenn sie Krankheitssymptome hervorrufen, gewöhnlich das Bild einer Gastroenteritis verursachen. Es sei aber nochmals bemerkt, daß über den Krankheitsverlauf bei Säuglingen uns nichts bekannt ist. Hier war weiter nicht die Rede von einer Hausepidemie noch von Symptomen von Nahrungsvergiftungen.

Zusammenfassung.

Bei einem Säugling, der ins Krankenhaus kam mit Bronchopneumonie und bei dem sich anschließend eine Entzündung des rechten Kniegelenkes entwickelte, wurden aus dem Punktat dieses Gelenkes Salmonella-Suipestifer-Bacillen (*Kunzendorf*) gezüchtet. Auch die nähere Blut- und Stuhluntersuchung wies auf eine Suipestiferinfektion hin. Der ungefähr gleichzeitig erkrankte und kurz nach der Aufnahme verstorbene Zwilling wies ebenfalls hauptsächlich Symptome seitens der Atmungsorgane auf. Es wurden einige epidemiologische Besonderheiten der Krankheit mitgeteilt.

Literaturverzeichnis.

[1] *Frenkel, H. S.*, u. *A. Clarenburg*, Versl. en Mededeelingen betreffende de Volksgezondheid **1930**, Nr 8. — *A. Clarenburg*, Tijdschr. v. Diergeneesk. **59 III**, 303 (1932). — [2] *Matveld, M.*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1931 III**, Nr 27, 3560. — *A. W. Pot*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1932 I**, Nr 3, 236. — *O. H. Dykstra*, Vortrag in der Versammlung des „Genootschap voor Natuur-, Genees- en Heelkunde" in Amsterdam, am 9. XI. 1932, Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1933 I**, Nr 4, 450. In diesem Vortrag wurden 3 in Haarlem beobachtete Fälle, die nicht miteinander zusammenhängen, mitgeteilt und diskutiert. — [3] *Bosch, W. G.*, Inaug.-Diss. Amsterdam 1927 u. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **68** V (1928) u. **69** I, V (1929). — [4] *ten Thye, J. H.*, Tijdschr. v. Diergeneesk. **53**, 291 u. 345 (1926). — [5] *Goslings, J.*, Inaug.-Diss. Amsterdam 1928. — [6] *van Manen, A.*, Inaug.-Diss. Utrecht 1931. — [7] *MacAdam, W.*, Lancet **1919 II**, 189. — [8] *Savage, W. G.*, u. *P. Bruce White*, Special Report Series Nr. 98 of the Medical Research Council **1925**. — [9] *Krüger, H.*, Zbl. Bakter. I, Orig. **123**, 432 (1932). — [10] *Silberstein, W.*, Z. Hyg. **114**, 124 (1932). — [11] *Dykstra, O. H.*, u. *J. v. d. Hoeden*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1929 I**, Nr 12, 1458. — [12] *Doeleman, F. P. J.*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1915 II**, Nr 15, 1762. — Siehe auch *Finkelstein*, Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. 3. Aufl., S. 856. — [13] *Nabarro, D., P. Bruce White, S. C. Dyke* und *W. M. Scott*, Lancet **1929 II**, 868.

Amsterdam, Joh. Vermeerstr. 87.

(Aus der Marburger Kinderklinik.)

Untersuchungen zur Verdauungsphysiologie des Säuglings.
XVI. Zur Kenntnis der Magenlipase.

Von

H. Lichtenberg (New York).

Mit 15 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 30. Dezember 1932.*)

1. Beziehungen zwischen dem Aufbau der Fette und der Lipasewirkung.

Die Entdeckung der besseren Wirkung der Magenlipase des Säuglings in Frauenmilchmolke gegenüber dem Umsatz in Kuhmilchmolke war einer der ersten Befunde einer Beeinflussung der Fermentleistung durch das physiologische Medium (*Davidsohn* 1913[1, 2], *Landsberger* 1925[3]). Diese interessante Beobachtung hat aber mehr theoretischen als verdauungsphysiologischen Wert, denn die Messungen wurden von beiden Autoren mit der Tributyrinmethode vorgenommen, deren Ergebnisse nicht auf das Verhalten anderer Fette bei der Spaltung übertragen werden dürfen. Die Fette der Frauen- und der Kuhmilch sind bekanntlich völlig verschieden zusammengesetzt[4]. Daher besagt der oben erwähnte Befund gar nichts darüber, ob die Fettspaltung in Frauenmilch bei der Magenverdauung wirklich besser ist als bei Kuhmilchernährung.

Ich prüfte daher diese Frage mit der in Mitteilung I[5, 6] und IV[7] dieser Untersuchungsreihe beschriebenen Titriermethode an den natürlichen Fetten selbst. Als Frauenmilch-Lipasepräparate wurden benutzt zentrifugierte Frauenmilch, die Globulinfraktion aus solcher oder der getrocknete Acetonniederschlag einer Säuremolke aus Frauenmilch. Vollaktivierung geschah durch Zusatz von 2 ccm einer 2proz. Taurocholatlösung auf 10 ccm. Als Indicatoren dienten Neutralrot oder Phenolrot.

Die Frauenmilchlipase wirkte in Kuhmilch weit besser als in Frauenmilch (Abb. 1). Der folgende Versuch zeigte, daß für diesen Unterschied nur die Fette selbst verantwortlich zu machen sind. Frauen- und Kuhmilch wurden auf der Zentrifuge entfettet und vom Fett beider Milcharten eine 4proz. Emulsion in Kuhmagermilch hergestellt. Außerdem wurden von beiden Fetten 1proz. Emulsionen in Molkensalzlösung hergestellt. Die Bereitung dieser Molkensalzlösung aus Kuh-

milch ohne Anwendung von Erhitzungsmethoden wird später beschrieben werden. Die Emulsionen wurden längere Zeit im siedenden Wasserbad gehalten, um Fermentspuren, die ihnen noch anhaften könnten, zu beseitigen. Wiederum war auf Zusatz von Frauenmilchlipase zu diesen Emulsionen, die außer im Hinblick auf das Fett identisch waren, die Spaltung des Kuhmilchfettes besser (Abb. 2, 3 und 4). Die Erklärung hierfür ist darin zu suchen, daß Kuhmilch reichlich

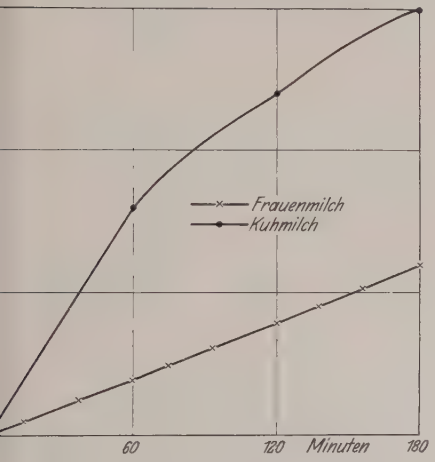


Abb. 1. Wirkung der Frauenmilchlipase auf Frauenmilch und Kuhmilch.

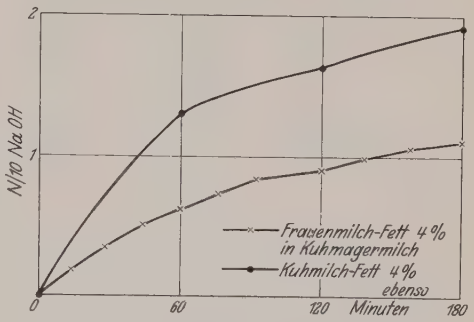


Abb. 2. Frauenmilchlipase spaltet Kuhmilchfett besser als Frauenmilchfett in Kuhmagermilch.

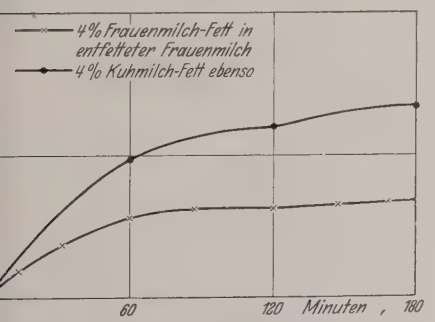


Abb. 3. Frauenmilchlipase spaltet Kuhmilchfett besser als Frauenmilchfett in Frauenmagermilch, die inaktiviert ist.

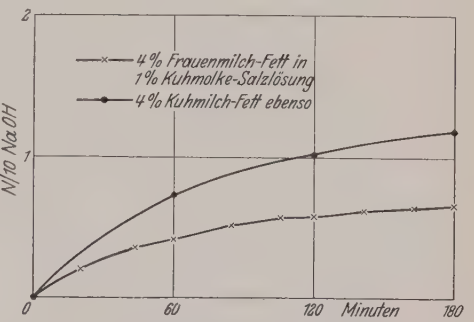


Abb. 4. Frauenmilchlipase spaltet Kuhmilchfett besser als Frauenmilchfett, wenn beide Fette in Molkensalzlösung emulgiert werden.

Glyceride kurzkettiger Fettsäuren enthält, während solche in Frauenmilch nur in sehr geringer Menge vorhanden sind. Es war also zu prüfen, ob Frauenmilchlipase diese niedrig molekularen Glyceride stärker angreift.

Es wurden wäßrige Emulsionen von Tributyrin, Tricaprin, Triacetin, Tripalmitin, Triolein hergestellt, indem die gewogenen Mengen der Fettkörper mit Gummi arabicum zerrieben wurden. In kleinen Portionen

kam Wasser hinzu bis zum Volumen von 10 ccm. Triolein und Tripalmitin mußten wegen unvollständiger Emulgierung durch Papierfilter filtriert werden. In den Filtraten wurden Fettbestimmungen gemacht, und die Emulsionen so stark verdünnt, daß alle Emulsionen annähernd „isomolar" waren. Abb. 5 zeigt die Wirkung der Frauenmilchlipase auf diese Emulsionen. Tributyrin wurde sehr gut gespalten

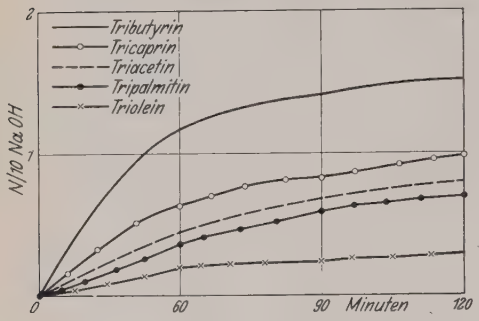


Abb. 5. Wirkung von Frauenmilchlipase auf Emulsionen verschiedener Triglyceride.

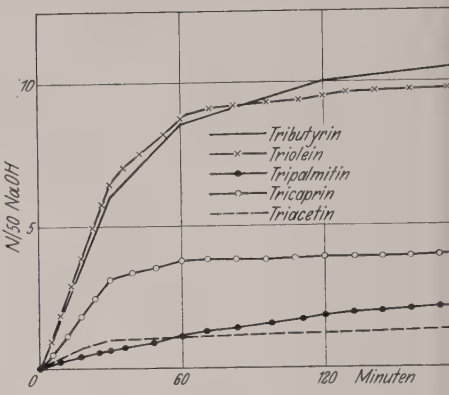


Abb. 6. Triglycerid-Spaltung durch Duodenalsaft.

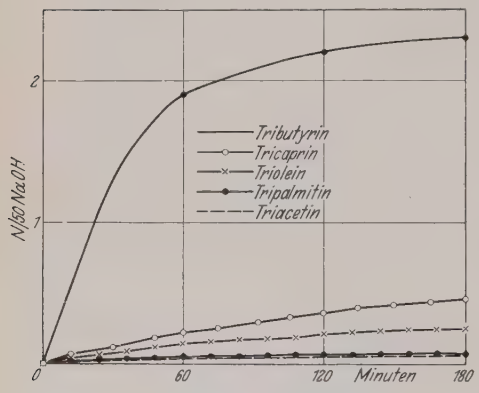


Abb. 7. Spaltung von Triglyceriden durch Magensaft eines Säuglings.

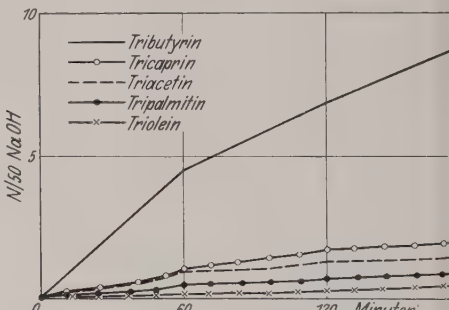


Abb. 8. Triglyceridspaltung durch Schweinemagenextrakt.

und Triolein nur schwach, wie dies unserer Annahme entsprach. Hiermit ist die leichtere Angreifbarkeit des Kuhmilchfettes erklärt.

Die Fettspaltung durch Duodenalsaft unterschied sich von der durch Frauenmilchlipase bewirkten vor allem darin, daß Triolein praktisch ebenso gut gespalten wurde als Tributyrin.

Bei der Prüfung der Tributyrinspaltung durch Magensaft eines gesunden Säuglings, der 20 Minuten nach einer Mahlzeit von Nährzuckerlösung ausgehebert war, wurde die Wirkung bei p_H 7 so gut wie bei p_H 4 gefunden. Mit diesem und entsprechend gewonnenen

anderen Magensäften wurden die Emulsionen der Triglyceride ebenfalls geprüft. Abb. 7 zeigt die Leistung eines sehr aktiven Saftes, während andere nur $^1/_3$ bis $^1/_5$ dieses Umsatzes erreichten. Die Versuche zeigen, daß nur Tributyrin wirklich gut gespalten wird. Ähnlich verhält sich der in Abb. 8 in seiner Wirksamkeit dargestellte Schweinemagenextrakt.

Tab. 1 faßt die Ergebnisse zusammen. Der Tributyrinwert ist gleich 100 gesetzt, der Umsatz der anderen Triglyceride ist in Prozenten dieses Wertes ausgedrückt.

Tabelle 1. Vergleich der Tributyrinspaltung mit anderen Estern.

Substrat	Säuglingsmagensaft	Schweinemagenextrakt	Duodenalsaft (Säugling)	Frauenmilchlipase
Tributyrin	100	100	100	100
Tricaprin.	21	22	38	69
Triacetin.	3,5	18	12	55
Tripalmitin	3,5	11	20	45
Triolein	11	5,5	93!!	17

Die Übereinstimmung zwischen Magensaft und Extrakt der Magenschleimhaut ist gut. Diese Magenlipasen sind vorwiegend „Esterasen". Triolein wird nur sehr wenig gespalten, während Duodenalsaft vermöge seines Gehaltes an wahrer Lipase, dies in hervorragender Weise vermag. *Frauenmilchlipase steht in ihrem Verhalten der Magenlipase näher als der Pankreaslipase*, jedoch ist die Tripalmitinspaltung relativ gut, auch die Trioleinspaltung etwas besser als bei den Magenlipasen.

Es ist aus den aufgezeigten Unterschieden ersichtlich, daß der Vollzug der Fettspaltung durch eine Mehrheit von Lipasen, welche sich den hoch- und niedrigmolekularen Fettsäureglyceriden gegenüber verschieden verhalten, ein zur Sicherung möglichst weitgehender Lipolyse sehr zweckmäßiger Vorgang ist.

2. Das Reaktionsoptimum der Magenlipase.

Davidsohn[8] erwähnte 1912, daß das später als typisch angenommene Verhalten der Magenlipase in der Säurestufenreihe gelegentlich Abweichungen zeigt, wie dies auch eine Durchsicht der von ihm veröffentlichten Versuche ergibt. Es wurde oben erwähnt, daß nach Nährzuckerwasser ein bei p_H 7 voll wirksamer Saft erhalten wurde, wenn gleichzeitig bei saurer und bei neutraler Reaktion gemessen wurde. Es kam auch bessere Wirkung bei p_H 7 vor. Methodisch folgte ich hierbei *Rona* und *Michaelis*[9], *Davidsohn*[1, 2] und *Landsberger*[3]. Die Aktivitätsunterschiede zwischen der Wirkung bei p_H 7 und p_H 5 wurden nach dem *Michaelis*schen φ-Wert berechnet, indem der Umsatz bei p_H 5 als Einheit diente. Ich bestimmte, um wieviel länger oder kürzer die Zeit ist, welche bei p_H 7 zum gleichen Umsatz wie bei p_H 5 benötigt wird,

für jede Art von Magensaft, dessen Gewinnung nachher geschildert wird, gesondert.

Zur Beantwortung des Einwands, daß die Magensäfte durch Galle und Pankreassaft verunreinigt sein konnten, sei darauf hingewiesen, daß schon *Davidsohn*[1] diesen Vorwurf als unbegründet ablehnt. Ich prüfte unsere klaren Magensäfte wiederholt auf Gallenfarbstoffe und Gallensäure und hatte stets negative Ergebnisse. Daß ein Rückfluß in 97% der Fälle eingetreten sein sollte, ohne daß man hiervon etwas bemerkte, ist völlig unwahrscheinlich.

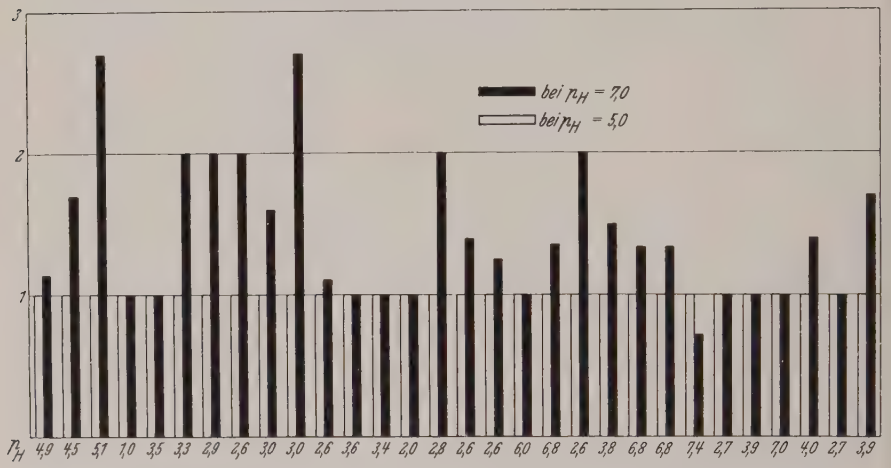


Abb. 9. Tributyrinspaltung durch Magensäfte nach Nährzuckerwasser-Fütterung. Die p_H-Zahlen der Abszisse bedeuten die natürliche Reaktion der Säfte, welche nachher auf p_H 5 bzw. 7 eingestellt wurden.

Daß ich andere Ergebnisse wie *Davidsohn* erhielt, rührt daher, daß ich den Magensaft auf andere Weise gewann. Während er $^3/_4$ Stunden nach einer Mahlzeit von 100 g Gerstenschleim ausheberte, die entweder nach der Nachtpause oder $3^1/_2$ Stunden nach der letzten Fütterung gegeben wurde, gab ich, wie erwähnt, Nährzuckerwasser. *Davidsohn* benutzte verschiedentlich auch Mageninhalt, den er einfach 2 Stunden nach der letzten Flasche entnahm. Die von ihm untersuchten Magensäfte enthielten also sehr wahrscheinlich Eiweißreste von der letzten Mahlzeit oder verdaute Proteine, die aus dem Gerstenschleim stammten.

Um zu sehen, ob andere Ergebnisse erhalten werden, wenn man nicht eiweißfreie, sondern eiweißhaltige Lösungen zur Fütterung vor dem Aushebern verwendet, gab ich 7 Kindern 100 ccm 3proz. Plasmonabkochung nach der Nachtpause und heberte 1 Stunde später aus. Während 30 nach der Nährzuckervorfütterung erhaltenen Magensäfte

29mal bei p_H 7 besser oder gleich gut wie bei p_H 5 wirkten (s. Abb. 9), war bei Plasmonfütterung 5mal der Umsatz bei p_H 5 der bessere, nur 2mal fand sich bei p_H 7 eine wenig stärkere Spaltung (Abb. 10). Ferner wurden 5 Säfte geprüft, die noch erhebliche Reste der vorhergehenden Mahlzeit im Mageninhalt aufwiesen, als sie nach Nährzuckerwasser ausgehebert wurden. Hierzu kam der Mageninhalt eines Pyloroplastikers. Alle diese Säfte blieben nach der Filtration trüb. Sämtliche wirkten bei p_H 5 besser (Abb. 11).

Schließlich erhielten 5 Kinder eine 4proz. Haferschleimabkochung. Unter diesen Fällen war 3mal die Lipolyse bei p_H 5 besser, 2mal bei 7 p_H (s. Abb. 12).

Eine Verschiebung des „Optimum" der Wirkung der Magenlipase konnte auch durch Zusatz peptischer Verdauungsprodukte in vitro erzielt werden. 3proz. Auflösungen verschiedener Eiweißkörper in $^n/_{10}$-Salzsäure wurden

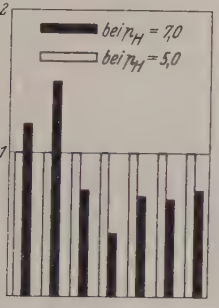


Abb. 10. Magensäfte 30 Minuten nach Verfütterung von 3% Plasmonwasser ausgehebert.

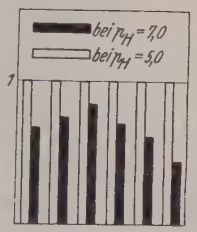


Abb. 11. Magensäfte mit Resten der letzten Mahlzeit (Kuhmilchgerinnsel).

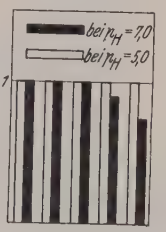


Abb. 12. Magensäfte 30 und 60 Minuten nach Verfütterung von 4 proz. Haferschleim ausgehebert.

mit 0,3% Pepsinum purissimum Kahlbaum für 24 oder 48 Stunden bei 37° bebrütet, sodann mit Bicarbonat genau neutralisiert, gekocht und filtriert. Auch Speichel wurde analog behandelt.

Zur Prüfung dieser peptischen Produkte ging ich jeweils von einem klaren Magensaft aus, der auf Nährzuckerwasser sezerniert war, und bei p_H 7 eine bessere oder gleichgute Wirksamkeit zeigte wie bei p_H 5. Von den Pepsinprodukten wurden jeweils 2 ccm zu 25 ccm der Tributyrinlösung zugefügt (Abb. 13). *In jedem Falle wurde das Optimum zur sauren Seite verschoben.* Die unverdauten Eiweißarten selbst wirkten nicht auf die Lipolyse bei p_H 5 ein, weil ihre Löslichkeit auf dieser Säurestufe sehr gering ist. Verdauung von Milch mittels Papain hatte die gleiche Wirkung wie Pepsinverdauung. Der Zusatz des Verdauungsgemischs zur Tributyrinlösung verschob das Wirkungsoptimum ins saure Gebiet (s. Abb. 13).

Bei der sauren Reaktion, die im ganzen oberen und im mittleren Dünndarm herrscht[10], ist es möglich, daß die Magenlipase, gefördert

durch die peptischen Eiweißspaltprodukte, ihre Wirksamkeit behält. Wird im unteren Dünndarm die Reaktion schließlich neutral, so entstehen Wirkungsbedingungen, bei denen auch die Frauenmilchlipase in volle Tätigkeit treten kann, in der sie durch tryptische Abbauprodukte gefördert wird (*Freudenberg* 1928[11]). Ich teile im folgenden das Ergebnis dieser an wenig gelesener Stelle veröffentlichten Untersuchungen mit:

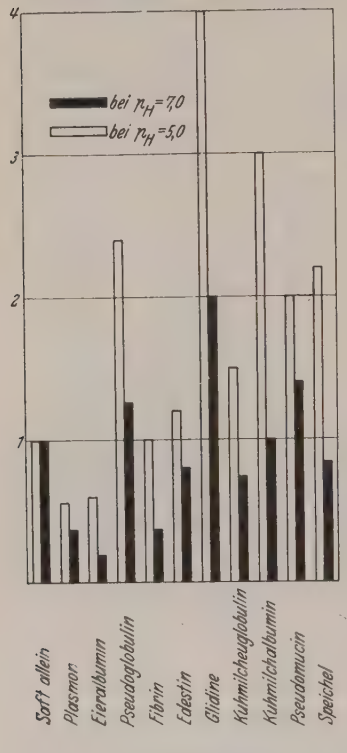


Abb. 13. Magensäfte spalten Tributyrin in Gegenwart von peptischen Abbauprodukten.

„Es war früher gefunden worden, daß die Hinzugabe von Duodenalsaft zu Frauenmilch eine ganz besonders kräftige Lipolyse hervorbringt, die in etwa 90 Minuten das Frauenmilchfett quantitativ zu spalten vermag, wenn 10—20% Sekret hinzugefügt werden. Es ergab sich, daß die bei solcher Kombination erreichbare Geschwindigkeit der Umsetzung größer war, als es der Summe der Einzelwirkungen von Duodenalsaft und genuinem Milchferment entsprach. Also mußte hier noch ein weiterer Faktor fördernd auf die Reaktion einwirken. Diesen Faktor vermutete ich in der gleichzeitig sich vollziehenden Proteolyse. Dann aber mußte die gleiche Wirkungsbeschleunigung eintreten, wenn zu dem System Frauenmilch plus Gallensäure Eiweißabbauprodukte hinzugefügt wurden. Es ergab sich tatsächlich, daß eine große Reihe von Eiweißabbauprodukten das Vermögen, die Frauenmilchlipase in ihrer Wirkung zu fördern, besitzt. Sowohl peptisch verdautes Eiweiß, dessen Lösung natürlich nachträglich eine für die Fettspaltung geeignete Reaktion erhalten muß, wie tryptisch abgebautes Eiweiß haben diese Eigenschaft. Tryptische und peptische Vorverdauung der Frauenmilch selbst dagegen schädigte den folgenden Vorgang der Fettspaltung durch Frauenmilchlipase. Offenbar greifen also die proteolytischen Fermente den Enzymkomplex an. Gute Erfolge erzielte ich auch mit Dipeptiden und Aminosäuren ... Die Spaltungsprodukte der Kohlehydrate fand ich ohne Einfluß auf den Verlauf der Lipolyse.“

Prinzipiell gleichartige Beziehungen bestehen nun aber auch zwischen Magenlipase und tryptischen Eiweißabbauprodukten, indem die Wir-

kung der Magenlipase bei p_H 7 durch dieselben eine starke Förderung erfährt (Abb. 14). Der Zusatz chemisch definierter Dipeptide und Aminosäuren wirkt gleichsinnig (Abb. 15).

Die gesamten Beziehungen der Magenlipase zum Eiweißabbau sind nochmals in der Tab. 2 dargestellt.

Der Zusammenhang zwischen dem Abbau des Eiweißes und der Tätigkeit der verschiedenen Lipasen muß als ein sehr enger bezeichnet werden. *Durch einen ganz eigenartigen Vorgang wird es ermöglicht, daß*

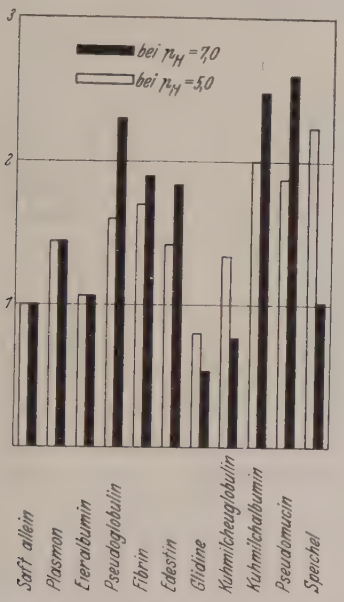


Abb. 14. Spaltung von Tributyrin durch Magensaft in Gegenwart peptisch-tryptischer Eiweißabbauprodukte.

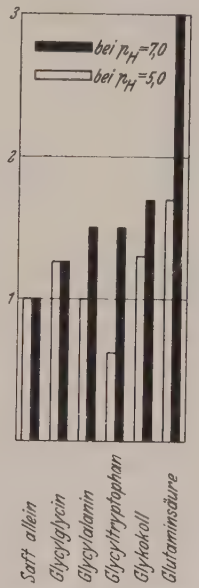


Abb. 15. Spaltung von Tributyrin durch Magensaft in Gegenwart von Dipeptiden und Aminosäuren.

sowohl bei saurer wie bei neutraler Reaktion die Fettspaltung in vollem Gang gehalten werden kann. Es liegt ein Beispiel von „chemischer Synergie" vor, durch welche der lebende Organismus in den Stand gesetzt wird, die Bindung der Fermentvorgänge an starre Reaktionsoptima, welche für die Bedingungen in vivo höchst nachteilig wären, zu überwinden.

Die vorgelegten Untersuchungen lassen die Ursache der Unterschiede zwischen den Befunden *Davidsohns* und den von mir erhobenen Feststellungen erkennen. Sie stehen weiterhin in Übereinstimmung mit den Befunden von *Haurowitz*[12] und von *Gyotoku*[13]. Nach diesen Autoren bringt eine Reinigung der Magenlipase eine Verschiebung des p_H-Optimums von 5,5 bis 6,3 auf 7,1 bis 7,9 mit sich. Es ist anzunehmen, daß die Reinigung Proteinabkömmlinge entfernt, welche infolge der

Tabelle 2. Magenlipase und Eiweißverdauung.

Art d. zugesetzt. Proteinabkömmlings		Verhalten bei p_H 5	Verhalten bei p_H 7
Plasmon	pepsinverdaut	Hemmung	noch größere Hemmung
Eieralbumin		desgl.	desgl.
Pseudoglobulin		starke Förderung	schwache Förderung
Fibrin		indifferent	stark gehemmt
Edestin		schwache Förderung	Hemmung
Glidine aus Weizenkleber		sehr starke Förderung	geringe Förderung
Kuhmilchglobulin		schwache Förderung	ausgesproch. Hemmung
Kuhmilchalbumin		starke Förderung	Hemmung
Pseudomucin aus Cyste		desgl.	schwächere Förderung
Speichel		Förderung	Hemmung
Plasmon	trypsinverdaut nach Pepsinverdauung	Förderung	Förderung
Eieralbumin		ohne Wirkung	ohne Wirkung
Pseudoglobulin		Förderung	sehr starke Förderung
Fibrin		„	Förderung
Edestin		„	starke Förderung
Glidine		Hemmung	starke Hemmung
Kuhmilchglobulin		Förderung	Hemmung
Kuhmilchalbumin		starke Förderung	sehr starke Förderung
Pseudomucin		desgl.	desgl.
Speichel		desgl.	indifferent

Anwesenheit von Pepsin in den Magenschleimhautextrakten höchstwahrscheinlich peptischer Art waren. Ebenso ist anzunehmen, daß die in der Tierreihe gefundene große Variationsbreite des Optimums der Magenlipase auf wechselnden Beimengungen von Eiweißabbaustoffen in den Extrakten beruht (s. Tab. 3).

Tabelle 3.

Hunde	$p_H = 5{,}5—6{,}3$	Eichhörnchen	$p_H = 7{,}1—7{,}9$
Katze	$p_H = 5{,}5$	Maulwurf	$p_H = 7{,}9—8{,}6$
Raubtiere	$p_H = 5{,}5—7{,}9$	Pferd	$p_H = 7{,}1—7{,}9$
Hase	$p_H = 5{,}5$	Schwein	$p_H = 7{,}1$
Kaninchen	$p_H = 6{,}3$	Seetaucher	$p_H = 7{,}9—8{,}6$
Weiße Ratte	$p_H = 7{,}1—7{,}9$	Truthahn, Fasan, Birkhahn	$p_H = 7{,}9—8{,}6$
„ Maus	$p_H = 7{,}9$	Raubvögel	$p_H = 7{,}9—8{,}6$
Meerschweinchen	$p_H = 7{,}1—9{,}9$	Raubfische	$p_H = 7{,}1—8{,}6$

Zusammenfassung.

1. Es wird gezeigt, daß der chemische Aufbau der Fette und Glyceride hoch- und niedrigmolekularer Fettsäuren bedeutenden Einfluß auf die Spaltung der Fette hat, und daß sich Magenlipase und Pankreaslipase grundsätzlich darin unterscheiden, daß erstere mehr auf niedrigmolekulare Glyceride (Tributyrin), letztere aber ebensogut auf Triolein wirkt. Die Frauenmilchlipase steht in ihrer Wirkungsweise in der Mitte

zwischen den beiden Haupttypen. Die Sicherung der Fettspaltung durch Lipasen von verschiedenartigem Wirkungstyp wird als sehr zweckmäßig erkannt.

2. Das p_H-Optimum der Magenlipase, wie es von *Davidsohn* bestimmt wurde, wird mit der Tributyrinmethode erneut geprüft. Es wird gezeigt, daß nur dann die optimale Wirkung im sauren Bereich und die Verschlechterung des Umsatzes bei Neutralreaktion zustande kommen, wenn das System peptische Abbauprodukte enthält. Diese können je nach dem zugrunde liegenden Eiweißkörper hemmen oder fördern. Stets aber ist, wenn sie anwesend sind, bei p_H 7 die Hemmung größer und die Förderung geringer als bei p_H 5.

3. Peptisch-tryptische Abbaustoffe zeigen — außer Glidine und Kuhmilchglobulin — vorwiegend Förderung der Tributyrinspaltung durch Magenlipase. Die Förderung betrifft mehr die Wirkung bei p_H 7 als bei p_H 5. Globulin und Glidine nehmen wieder eine Ausnahmestellung ein. Auch chemisch definierte Dipeptide und Aminosäuren haben diesen Einfluß. Die Tatsache, daß bei saurer Reaktion peptische Abbaustoffe, bei neutraler Reaktion tryptische Produkte die Magenlipase fördern und deren p_H-Optimum vorschreiben, ist als ein Phänomen der „chemischen Synergie" bei der Verdauung zu betrachten. Sie hebt die biologisch höchst unzweckmäßige Bindung des Fermentvorganges an ein starres Reaktionsoptimum auf.

Literaturverzeichnis.

[1] *Davidsohn*, Biochem. Z. **43** (1912). — [2] *Davidsohn*, Z. Kinderheilk. **9** (1913). — [3] *Landsberger*, Z. Kinderheilk. **39** (1925). — [4] *Degkwitz*, In Pfaundler u. Schloßmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 4. Aufl., **1**, 279. — [5] *Freudenberg*, Z. Kinderheilk. **43** (1927). — [6] *Knaffl-Lenz*, Arch. f. exper. Path. **97** (1923). — [7] *Freudenberg*, Z. Kinderheilk. **46** (1928). — [8] *Davidsohn*, Biochem. Z. **49** (1913). — [9] *Rona* u. *Michaelis*, Biochem. Z. **31** (1911). — [10] *Freudenberg* u. *Wittich*, Z. Kinderheilk. **52** (1932). — [11] *Freudenberg*, Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg **63** (1928). — [12] *Haurowitz*, Hoppe-Seylers Z. **144** (1925). — [13] *Gyotoku*, Biochem. Z. **193** (1928).

Marburg a. L., Deutschhausstr. 14.

(Aus der Städtischen Kinderklinik zu Dresden. — Direktor: Prof. *Bahrdt*.)

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Schwangerschaftshormone auf den Organismus des Fetus und Neugeborenen.

Von

Georg Litzka.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 3. Januar 1933.*)

Die intrauterine Symbiose mit der Mutter und der schroffe Übergang zur selbständigen Existenz können am Organismus des Neugeborenen nicht ohne bedeutsamen Einfluß vorübergehen. Der normale Entwicklungsplan muß diesem Umstand Rechnung tragen, und sicher kommt der Frucht die Wirkung der Placenta als Filter und umbauendes Organ hierbei zugute. Die höchsten Ansprüche in qualitativer und vor allem quantitativer Hinsicht werden zweifellos bezüglich des Hormonhaushaltes von Mutter und Frucht an diesen Regulationsmechanismus gestellt; denn schon kleinste Mengen von Inkreten können eine tiefgreifende Wirkung auf den Organismus entfalten.

So zeigen denn auch gerade diejenigen Organe des Neugeborenen, die einer hormonalen Beeinflussung unterliegen, bei der Geburt die auffälligsten Besonderheiten. *Halban* lenkte als erster die Aufmerksamkeit auf die Zusammengehörigkeit dieser von ihm als Schwangerschaftsreaktionen bezeichneten Vorgänge am fetalen Organismus. Eingehender hat sich später *A. Kohn*[1] mit denselben beschäftigt. Er faßt sie als „unzeitige und inkongruente Bildungen" auf, die, nicht im Rahmen des eigenen autonomen Entwicklungsplanes liegend, durch exogene, aufgepfropfte Reize hervorgerufen werden. Als Ursache für diese, von ihm als *Synkainogenese* bezeichneten „Entwicklungsfälschungen" sieht er die der Frucht aufgezwungene Symbiose mit der graviden Mutter an. Es sollen hierbei in erster Linie solche Organe betroffen werden, die auch im mütterlichen Organismus während der Schwangerschaft morphologischen und funktionellen Veränderungen unterliegen. Erst nach der Geburt komme es dann zum Ausgleich des so verursachten Mißverhältnisses. Normalerweise müssen diese Vor-

gänge als physiologisch bezeichnet werden, doch erörtert *Kohn* bereits die Möglichkeit einer *pathologischen Synkainogenese.*

Als eine charakteristische und konstante Veränderung des schwangeren Organismus kennen wir nun seit den Untersuchungen von *Aschheim* und *B. Zondek* den Anstieg des H.V.H.- (Hypophysen-Vorderlappen-Hormon-) und Ov. H.- (Ovarial-Hormon-) Spiegels im Blut.

Der Gedanke lag nahe, gerade seitens dieser Schwangerschaftshormone einen besonders weitgehenden Einfluß im Sinne einer Synkainogenese zu vermuten. Liegt doch ihr Angriffspunkt beim nichtschwangeren Organismus an Organen, die nicht nur geschlechtsverschieden sind, sondern zudem im extrauterinen Leben bis zur Pubertät praktisch funktionslos bleiben. Hierbei müßte die Placenta den schon bei gleichgeschlechtlichen Früchten sicher unterschiedlichen Bedarf ausgleichen und außerdem auch bezüglich der aus der Geschlechtsverschiedenheit sich ergebenden abweichenden Bedürfnisse regulierend einwirken. Die Möglichkeit einer pathologischen Synkainogenese erscheint somit gerade bezüglich der Schwangerschaftshormone in erhöhtem Maße als gegeben, und zwar nicht nur hinsichtlich der zu dem Genitalsystem in Beziehung stehenden pathologischen Veränderungen des Neugeborenen, sondern vor allem auch im Hinblick auf diejenigen Erkrankungen, die vorwiegend nur ein Geschlecht befallen. So machten *Beumer*[2] und *Stolte*[3] die Reaktion am Neugeborenenuterus zum Ausgangspunkt einer Hypothese über die Entstehung der hypertrophischen Pylorusstenose im frühen Säuglingsalter. Sie glauben, daß beim Knaben mangels eines der Gebärmutter entsprechenden Erfolgsorganes die auf den Fetus einwirkenden hormonalen Kräfte sich den Pylorus zum Angriffspunkt wählen, während sie bei Mädchen, wie *Beumer* meint, „von der Uterusmuskulatur gewissermaßen abgefangen und abgesättigt würden".

Stellt man allgemein die Frage nach der Bedeutung des H.V.H. und Ov.H. während der Gravidität, so kommen in erster Linie zwei Möglichkeiten in Betracht:

1. *Der mütterliche Organismus bedarf ihrer zur Schwangerschaftsumstellung und deren Erhaltung.*

2. *Die Schwangerschaftshormone dienen dem Bedarf der Frucht.*

Auf Grund der bisherigen Kenntnisse kann die Frage nicht endgültig entschieden werden. Manches spricht dafür, daß Mutter sowohl als auch Kind dieser erhöhten hormonalen Beeinflussung unterliegen.

Als spezifische Sexualhormone vermögen Ov.H. und H.V.H. außerhalb der Schwangerschaft allein auf das Genitalsystem morphologisch und funktionell einzuwirken. Während letzteres primär nur Veränderungen im Ovar hervorruft, liegt der Angriffspunkt des Ovarialhormons vorwiegend an Uterus und Scheide.

H.V.H. setzt sich zusammen aus einem *Follikelreifungshormon* (H.V.H. A.) und einem *Luteinisierungshormon* (H.V.H. B.). Nach *B. Zondek*[4] greifen dieselben am Ovarium des infantilen Nagetieres in folgender Weise an:

H.V.H. A. bewirkt die H.V.R. I. (Hypophysen-Vorderlappen-Reaktion I.) = Follikelreife, Ovulation und sekundär (durch das im reifenden Follikel entstehende Ov.H.) Brunstauslösung.

H.V.H. B. löst die H.V.R. III. aus = Luteinisierung bzw. Bildung von Corpora lutea atretica (mit eingeschlossenem Ei).

Ov.H. (weibliches Sexualhormon) bewirkt nach *Laqueur*[5]:

1. Brunst beim kastrierten Nagetier jeden Alters.
2. Wachstum unterentwickelter weiblicher Genitalien bei allen Säugerarten.
3. Hemmung der männlichen Genitalien.
4. Wachstum der Mamma.

Trotz großer, im Blute der schwangeren Frau kreisenden Mengen von Follikelreifungshormon (H.V.H.A.) hört die Follikelreife im Ovar während der Gravidität auf. Selbst mit hohen Dosen Brunsthormon (Ov.H.) gelang es *Allen*[6] und *B. Zondek*[4] beim trächtigen Tier nicht, die Brunstreaktion, d. h. den Aufbau des Scheidenepithels mit Verhornung der obersten Zellschichten auszulösen. *Zondek*[4] zeigte, daß hierfür eine hemmende Wirkung des Corpus luteum graviditatis nicht in Frage kommt, denn auch beim während der Schwangerschaft kastrierten Tier war es nicht möglich, durch Ov.H. ein Schollenstadium im Scheidenabstrich hervorzurufen.

Gerade also die Reaktionen, die am biologischen Testobjekt für das betreffende Hormon spezifisch sind, kann man am schwangeren Organismus nicht auslösen. Trotzdem ist die Identität der Schwangerschaftshormone mit den wirksamen Substanzen des Hypophysenvorderlappens und Ovariums nicht zu bezweifeln. Die menschliche Placenta enthält zwar beide Schwangerschaftshormone, und ob es sich hierbei in der Hauptsache um Speicherung oder Produktion handelt, ist noch unentschieden; aber das biologische Testobjekt reagiert auf Placentargewebe, Schwangerenserum und -urin in gleicher Weise, wie auf entsprechende Hormone, die aus dem nichtgraviden Organismus stammen. *B. Zondek*[4] nimmt deshalb an, „daß in der Schwangerschaft ein besonderer Ablenkungsmechanismus besteht, der die Hormonwirkung nur in beschränkter Weise im mütterlichen Organismus zur Entfaltung kommen läßt, der die Hormone zunächst dem Fetus zu seinem Aufbau zuführt, um die nicht verwendeten Hormone sofort aus dem mütterlichen Körper zu eliminieren."

Diese Ausscheidung wurde von *Aschheim* und *B. Zondek*[7] näher untersucht. Sie fanden im Beginn der Schwangerschaft die H.V.H.-Ausscheidung im Urin höher als die des Ovarialhormons. Am Ende der Gravidität kehrt sich das Verhältnis um. Alles Nähere ist aus Abb. 1 zu ersehen.

Siegert[8] stellte vergleichende Untersuchungen über die Verteilung der Hormone im mütterlichen und kindlichen Organismus an. Indem er die Menge der im Blut kreisenden Hormone in Parallele zu ihrer biologischen Wirkung auf den Organismus setzt, vermutet er den biologischen Angriffspunkt dort, wo sich die höhere Konzentration vorfindet, und versucht auf diese Weise die Frage nach der Bedeutung der Schwangerschaftshormone zu beantworten.

Ov.H. wird in der ersten Graviditätshälfte in geringerem Maße ausgeschieden. Später steigt die Ausscheidung, und gleichzeitig soll nach *Siegert* der Blutspiegel dieses Hormons absinken. Er erhielt nämlich am Ende der Gravidität im Armvenenblut nur noch in 65% der untersuchten Fälle eine positive Reaktion am Scheidentest der kastrierten Maus (*Allen-Doisy*-Test).

H.V.H. wird gegen Ende der Gravidität in immer geringer werdendem Maße ausgeschieden. Der Blutspiegel soll sich etwa in gleicher Höhe halten.

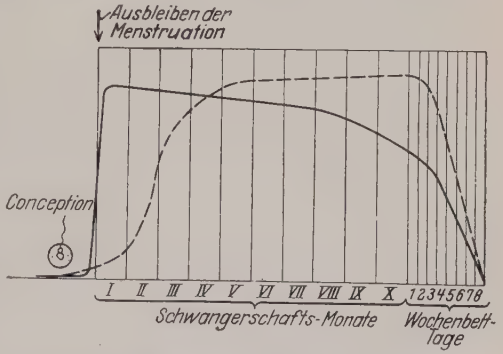


Abb. 1. ——— = Hypophysenvorderlappenhormone; - - - - - = Ovarialhormon. Ausscheidung der Hypophysenvorderlappenhormone und des weiblichen Sexualhormons (*Ov.H.*) im Harn während der Schwangerschaft und im Wochenbett. Nach *B. Zondek*[4].

Als dominierendes Hormon des ersten Graviditätsabschnittes stände demnach das Ov.H. in ertser Linie zur mütterlichen Schwangerschaftsumstellung in Beziehung. In der zweiten Hälfte soll dann das H.V.H. die rasch wachsende Frucht beeinflussen und auch das Ov.H. müßte zu dieser Zeit wegen des unterschiedlichen Hormonspiegels bei Mutter und Kind gleichfalls vorwiegend auf das letztere einwirken; denn nach den Untersuchungen von *Siegert* und *Schmidt-Neumann*[9] ist während der Gravidität der Ovarialhormonspiegel im mütterlichen Venen- und Retroplacentarblut niedriger als im kindlichen Nabelvenen- und -arterienblut.

B. Zondek fand im Gegensatz hierzu den H.V.H.-Gehalt des Blutes vor der Entbindung etwa 20% niedriger als zu Beginn der Schwangerschaft. Der Ov.H.-Spiegel ist nach seinen Untersuchungen in stetigem Anstieg begriffen. Nach *Siebke*[10] steigen die Ov.H.-Werte im Blut und Harn vom 4. Schwangerschaftsmonat bis zum Partus gleichmäßig an, um erst im Wochenbett innerhalb weniger Tage abzufallen.

Die schwankende Konzentration und die wechselnde Ausscheidung sprechen zwar dafür, daß es sich hierbei um eine Anpassung an die

jeweiligen Bedürfnisse von Mutter und Frucht handelt und daß damit den Hormonen im Gegensatz zu ihrem Wirkungsmechanismus am nichtschwangeren Organismus eine vorwiegend „*vegetative Bedeutung*" zukommt. Gegen *Siegerts* Ansicht über die Aufgabe der *einzelnen* Hormone sprechen jedoch nicht nur die oben erwähnten Untersuchungen von *Zondek* und *Siebke* an der schwangeren Frau, sondern auch die sehr unterschiedlichen Verhältnisse im Hormonhaushalt gewisser Tierarten während der Schwangerschaft.

So ist z. B. die trächtige Stute, wie *B. Zondek* angibt, bezüglich des Ov.H. konstant und hinsichtlich des H.V.H. nur periodisch polyhormonal.

Eine weitere Möglichkeit, über die Wirkungsweise der Schwangerschaftshormone Klarheit zu gewinnen, besteht darin, die Ausscheidung derselben beim Neugeborenen zu verfolgen. Im Zusammenhang damit war zu untersuchen, ob diese Hormone überhaupt diaplacentar wirksam sind. Die Untersuchungen von *Neumann* und *Péter* u. a. über die Hormonausscheidung bei Neugeborenen, ferner die kurz nach der Geburt zu beobachtenden Reifeerscheinungen an Genitale und Brustdrüsen lassen mit einiger Sicherheit den Durchtritt der Schwangerschaftshormone durch die Placenta vermuten.

Neumann und *Péter*[11] kamen zu folgenden Ergebnissen:

1. Ov.H. fand sich bis zum 2. Tage stets im Urin des Neugeborenen. Dann in steil abfallender Kurve am 5. Tage noch in 13% der Fälle. Vom 6. bis 11. Tage war in 181 verschiedenen Harnproben keine Brunstreaktion an der kastrierten Maus (*Allen-Doisy*-Test) mehr auslösbar. (*Philipp*[12] gelang der Nachweis in einem Falle bei Injektion von 5 ccm Urin noch am 6. Tage post partum.)

2. H.V.H. B. (Luteinisierungshormon) war bis zum 3. Tage stets im Harn vorhanden, um dann in gleichfalls rasch fallender Kurve vom 10. Tage ab völlig zu verschwinden.

3. H.V.H. A. (Follikelreifungshormon) wurde in 100% der Fälle bis zum 3. Tage ausgeschieden. Das Minimum der Kurve liegt mit 75% negativen Resultaten beim 10. Tage nach der Geburt. Am 11. Tage war es wieder in der Hälfte der untersuchten Harne nachweisbar. In 56 Urinen von Kindern des 1. bis 4. Lebensjahres war die H.V.H.R. I. (Reaktion auf H.V.H. A.) in 29 Fällen, also gleichfalls 50%, positiv. Offenbar setzt bezüglich dieses Hormons vor der völligen Eliminierung des von der Mutter stammenden Inkretes bereits die Produktion des kindlichen Hypophysenvorderlappens ein.

Nach *Rupp*[13] ist die Durchlässigkeit der Placenta für Insulin und Hypophysen*hinter*lappenhormon sicher, für die Hormone des Nebennierenmarks und der Schilddrüse ziemlich sicher bewiesen. Im Sinne eines Durchtritts des H.V.H. deutet er die Untersuchungen von *Fels*, der nach Injektion von Schwangerenserum bei trächtigen Tieren stark vergrößerte Genitalorgane der Feten fand. Da Schwangerenserum neben H.V.H. und Ov.H. wahrscheinlich auch das Hormon des Corpus luteum und andere Stoffe enthält, ist mit diesen Untersuchungen bezüglich des Durchtritts der einzelnen Inkrete kein eindeutiger Beweis geliefert. *Courrier*[14] injizierte einem schwangeren Kaninchen Ov.H. und fand bei

den Neugeborenen eine Schwellung des Uterus. Er schließt daraus, daß Ov.H. die Placenta passiert. *Philipp*[12] vermochte diese Ergebnisse nicht zu reproduzieren. Er injizierte einem tragenden Kaninchen am 25. Tage der Gravidität große Mengen Ov.H. Bei der 72 Stunden später erfolgten Laparotomie zeigten die Genitalorgane der Feten keinen Unterschied gegenüber den unbehandelten Kontrollen. Die Verimpfung der fetalen Organe vermochte bei der kastrierten Maus kein Schollenstadium auszulösen. Auch *Parkes* und *Bellerby*[15] konnten die Befunde *Courriers* nicht bestätigen.

Die Hormonausscheidung und die Vorgänge am Genitale des Neugeborenen können natürlich auch auf intrafetal entstandene Hormone zurückzuführen sein. Eine Möglichkeit, die unwahrscheinlich, aber nicht widerlegt ist. *Rupp* fand bei seinen diesbezüglichen Untersuchungen, daß Inkrete die Placenta nach beiden Richtungen hin passieren können, was nach seiner Meinung gegen eine aktive Beteiligung von Zellelementen spricht.

Die im folgenden mitgeteilten Untersuchungen verfolgten das Ziel, durch Behandlung trächtiger Tiere mit Ov.H. und H.V.H. eine intrauterine Beeinflussung der Frucht in Analogie zu den bei Menschen vorliegenden Beobachtungen zu erreichen. Für diese Versuche konnten nur solche Tiere in Frage kommen, die in der Schwangerschaft keine nachweisbare Erhöhung des Hormonspiegels aufweisen. Da es sich zunächst darum handelte, festzustellen, ob überhaupt eine experimentelle Beeinflussung des fetalen Organismus durch H.V.H. und Ov.H. möglich ist, so erschien es uns ratsam, die ersten Versuche mit möglichst hohen Dosen und während eines möglichst großen Zeitraumes vorzunehmen.

Teel[16], *B. Zondek*[4] u. a. fanden, daß die Zufuhr von größeren Mengen von H.V.H. und Ov.H. bei Mäusen, Ratten und Kaninchen regelmäßig zum Abort durch Lösung der Placenta führt; ob direkt oder indirekt (via Ovar) ist zur Zeit noch unentschieden.

Parkes und *Bellerby*[17] geben an, daß die Frühschwangerschaft schon durch kleine Mengen von Ov.H. unterbrochen wird, während am Ende der Gravidität hierzu nur große Mengen imstande sind. *Fraenkel* und *Fels*[18] fanden bei zwei schwangeren Meerschweinchen, daß deren Gravidität trotz Injektion von Ov.H. ungestört weiterging. Allerdings waren die verwendeten Hormonmengen ziemlich gering.

Vorversuche, die wir anstellten, ergaben, daß bei Ratte, Maus und Kaninchen durch chronische Hormonzufuhr alsbald die Früchte absterben, während das Meerschweinchen in dieser Hinsicht etwas unempfindlicher zu sein scheint. Weiterhin spielten bei der Auswahl der Versuchstiere die Tragzeit (Meerschweinchen 63—66 Tage gegen 31 Tage beim Kaninchen, 21 Tage bei der Ratte und 22—24 Tage bei der Maus) sowie die Größenverhältnisse der Feten und Neugeborenen eine Rolle. Wir entschlossen uns, das Meerschweinchen, dessen Junge ähnlich dem beim Menschen vorliegenden Verhältnissen vollständig entwickelt zur Welt kommen, als Versuchstier zu wählen.

Über den Hormonhaushalt dieser Tierart während der Schwangerschaft und Neugeborenenzeit ist nur wenig bekannt. *Philipp*[12] erzielte bei dem Versuch, im Blute des neugeborenen Meerschweinchens Ov.H. nachzuweisen, keine eindeutigen Resultate. Mit 1 ccm Serum erhielt er sowohl kurz nach der Geburt als auch 3, 5 und 7 Tage später nur eine Anregung des Cyclus, aber kein reines Schollenstadium. Versuche, die wir mit 2 ccm vornahmen, zeitigten kein anderes Ergebnis. Auch H.V.H. gelang es uns bei Injektion der gleichen Menge nicht nachzuweisen.

Zur Verwendung kamen bei unseren Versuchen das Ov.H.-Präparat „Progynon" in öliger Form mit 1000 M.E. (Mäuseeinheiten) im Kubikzentimeter. Das Präparat wurde uns von der *Schering-Kahlbaum A.-G.* in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt. „Progynon"-*Öl* wurde deshalb verwendet, weil die Herstellung höher konzentrierter wäßriger Lösungen auf Schwierigkeiten stößt, und weil ein mittels Öl subcutan oder intramuskulär gesetztes Depot langsamer resorbiert wird. Die Wirkung der Hormone ist bekanntlich nicht nur von der Anzahl der zur Verwendung kommenden biologischen Einheiten, sondern auch von der Art der Darreichung abhängig. Kleine häufig wiederholte Dosen bewirken einen um ein Mehrfaches intensiveren Endeffekt als große Einzelgaben. Diese erhöhte Wirkung erschien uns deshalb wünschenswert, weil wir annehmen mußten, daß erst bei einem bestimmten, dauernd erhöhten Hormonspiegel im mütterlichen Organismus eine diaplacentare Wirkung zu erzielen ist.

Als H.V.H. verwendeten wir das Präparat „Prähormon", welches wir dem Entgegenkommen der chemischen Fabrik „Promonta" verdanken, in der üblichen Konzentration von 100 R.E. (Ratteneinheiten) pro Kubikzentimeter.

Bei Darreichung verschiedener Mengen von H.V.H.-„Prähormon" gelang es unter 10 Tieren nur in einem Falle, in dem wir nicht über 30 R.E. pro Dosis hinausgingen, die Schwangerschaft zu erhalten. Dagegen führten in der zweiten Schwangerschaftshälfte selbst lange Zeit hindurch injizierte, relativ große Mengen von Ov.H.-„Progynon" in der Mehrzahl der Fälle nicht zum Abort. Derselbe trat erst dann regelmäßig ein, als wir Einzeldosen von 1000 und mehr M.E. mehrere Tage hintereinander injizierten. Als Versuchstiere verwendeten wir, wie schon oben erwähnt, trächtige Meerschweinchen in verschiedenen Stadien der Schwangerschaft. Bei unseren insgesamt 50 Kontrolltieren, die teils völlig unbehandelt blieben, teils mit den zur Herstellung der Hormonpräparate verwendeten Lösungsmitteln (Sesamöl bzw. physiologische Kochsalzlösung) in entsprechender Art und Menge gespritzt wurden, erlebten wir nie einen Abort. Wir glauben deshalb, die starke Abortivwirkung des H.V.H. und die weniger intensive des Ov.H. beim trächtigen Tier für Meerschweinchen bestätigen zu können.

Beim Menschen kommt es normalerweise trotz des hohen Hormonspiegels zu keiner Unterbrechung der Schwangerschaft. Vielleicht spielt hierbei das von *Corner* isolierte Progestin (Lutin, Gelbkörperhormon) eine Rolle. Von *Mahnert*[19] u. a. wurde bereits, wenn auch nicht in diesem Zusammenhang, an einen möglicherweise bestehenden Antagonismus zwischen Ov.H. und H.V.H. gedacht. Die Erfolge, die *Zondek*[4] bei habituellem Abort mit Darreichung von Ov.H. während der Gravidität erzielte, lassen eine Deutung auch in dieser Richtung zu. Wir injizierten deshalb beide Hormone gleichzeitig und konnten so zwar den Abort

nicht immer verhindern, aber jedenfalls wurden Mengen von H.V.H. und Ov.H. vertragen, die bei alleiniger Darreichung nur eines Präparates stets zur Unterbrechung der Schwangerschaft führten. Die Ergebnisse unserer diesbezüglichen Untersuchungen sind aus *Tab. 1* zu ersehen. (Die Einzeldosen wurden gleichmäßig auf die ganze Behandlungszeit verteilt gegeben.)

Soweit die Anzahl der Versuchstiere eine allgemeine Beurteilung zuläßt, kann man folgende allgemeine Grundsätze über die Einwirkung von H.V.H.-

Tabelle 1. Behandlung trächtiger Meerschweinchen mit Ov.H. und H.V.H.

Nr.	H.V.H-Prähormon		Ov.H.-Progynon		Anzahl der Tage von Beginn der Behandlung bis zum Abort	Anzahl der Tage von Beginn der Behandlung bis zum Partus	Schwangerschaftswoche, in der mit der Behandlung begonnen wurde (normale Tragzeit 9 Wochen)
	Gesamtmenge	Dosierung	Gesamtmenge	Dosierung			
	in Ratten-Einheiten		in Mäuse-Einheiten				
1	—	—	500	2 × 250	—	6	9.
2	—	—	500	2 × 250	—	9	8.
3	—	—	1000	4 × 250	—	17	7.
4	—	—	1750	7 × 250	—	23	6.
5	—	—	1750	1 × 250 3 × 500	—	17	7.
6	—	—	1750	7 × 250	20	—	5.
7	—	—	2000	1 × 2000	2	—	8.
8	—	—	2500	5 × 500	10	—	6.
9	—	—	2500	5 × 500	12	—	4.
10	—	—	3000	3 × 1000	7	—	5.
11	—	—	3500	7 × 500	—	24	6.
12	—	—	3750	3 × 250 6 × 500	—	26	6.
13	—	—	4000	4 × 1000	10	—	6.
14	—	—	4000	4 × 1000	10	—	7.
15	70	2 × 20 1 × 30	—	—	—	9	8.
16	100	1 × 100	—	—	3	—	6.
17	100	1 × 100	—	—	2	—	6.
18	100	1 × 100	—	—	2	—	7.
19	100	1 × 100	—	—	3	—	5.
20	200	1 × 200	—	—	2	—	7.
21	200	2 × 100	—	—	5	—	8.
22	250	5 × 50	—	—	17	—	6.
23	100	1 × 100	750	3 × 250	11	—	6.
24	150	6 × 25	1500	3 × 500	20	—	5.
25	150	2 × 25 1 × 100	2000	4 × 500	14	—	6.
26	150	6 × 25	3000	6 × 500	—	26	6.
27	300	3 × 100	3000	3 × 1000	6	—	6.
28	400	2 × 100 1 × 200	3000	3 × 1000	—	8	8.
29	400	4 × 100	4000	4 × 1000	—	9	8.
30	700	5 × 100 1 × 200	6000	6 × 1000	15	—	7.

„Prähormon“ und Ov.H.-„Progynon“ auf das trächtige Meerschweinchen aufstellen:

1. Die Hormonmengen, die ohne Störung der Schwangerschaft vertragen werden, sind individuell verschieden und vielleicht auch von äußeren Umständen (Alter und Gewicht des Muttertieres, Größe des Wurfes) abhängig.

2. Die Abortivwirkung ist von Zahl und Größe der Darreichungen abhängig. Große Mengen führen leichter zum Abort als kleine.

3. Die Regel, wonach dieselbe Hormonmenge einen stärkeren Einfluß entfaltet, wenn sie, statt auf einmal, in einer größeren Anzahl von Einzeldosen gegeben wird, trifft bezüglich der Abortivwirkung nicht zu.

4. Zu Beginn der Gravidität kommt es leichter zur Schwangerschaftsunterbrechung als gegen Ende.

5. Die Abortivwirkung des H.V.H. übertrifft an der Zahl der biologischen Einheiten gemessen die des Ov.H. erheblich.

6. Bei gleichzeitiger Injektion beider Hormone scheinen größere Mengen vertragen zu werden als bei Verabfolgung nur eines Präparates. Dies gilt hauptsächlich für das H.V.H. Wenn es auch nicht in jedem Falle gelingt, die Schwangerschaft zu erhalten, so tritt doch die Unterbrechung stets erst wesentlich später ein.

Nachdem es trotz Zufuhr größerer Mengen von Schwangerschaftshormonen gelungen war, bei unseren Versuchstieren die Gravidität ganz oder wenigstens längere Zeit zu erhalten, konnten wir uns dem eigentlichen Thema unserer Arbeit zuwenden. Bei der Untersuchung von Feten und Neugeborenen, die intrauterin unter dem Einfluß von Ov.H.-„Progynon“ bzw. H.V.H.-„Prähormon“ standen, richteten wir unser Augenmerk vornehmlich auf das Genitalsystem und die dem gleichen entwicklungsgeschichtlichen Boden entwachsenen Organe, nämlich Nebennierenrinde und Muskulatur des Magendarmtraktus, speziell des Pylorus. Im folgenden berichten wir über die Veränderungen am weiblichen Genitalapparat.

Uterus.

Der Uterus des neugeborenen Mädchens zeigt nicht nur bezüglich seiner Größe, sondern auch hinsichtlich seiner Proportionen ziemlich auffällige Besonderheiten. Nachfolgende Tabelle nach *Ljubetzki*[20] läßt erkennen, daß das Organ bald nach der Geburt einen physiologischen Rückbildungsprozeß durchmacht und noch beim 10jährigen Mädchen kleiner ist als am Ende des intrauterinen Lebens. Dabei findet eine deutliche Verschiebung im Größenverhältnis der einzelnen Teile zueinander statt. Die Portio vaginalis ist bei der Geburt dicker und breiter als das Corpus. Wie *Gräper*[21] angibt, beträgt ihre Länge zu dieser Zeit $^1/_4$ des gesamten Uterus und $^2/_3$ der Cervixlänge. Die letztere wiederum mißt mehr als der Körper, und erst zur Zeit der Pubertät wird das Verhältnis Cervix-Corpus 1 : 1.

Bezüglich der Konsistenz bemerkt *Gräper*, daß dieselbe beim Uterus der Neonata auffällig hart sei. Der ziemlich weite Cervixkanal enthält noch kurz nach der Geburt einen dicken Schleimpropf. Die Gebärmutterschleimhaut baut sich aus einem einschichtigen ziemlich hohen zylindrischen Epithel auf, welches sezerniert und gelegentlich sogar Becherzellen aufweist. Die Zylinderzellen sind am höchsten im unteren Abschnitt des Cervicalkanals, nach oben zu werden sie niedriger. Das Vorkommen von flaschenförmigen Einsenkungen ist nach *Gräper* nicht zu bezweifeln. *Gundobin*[22] fand die Zylinderzellen beim Fetus auffallend hoch, beim älteren Kind bedeutend niedriger. *Zusammenfassend sei also bemerkt,*

Tabelle 2. Die durchschnittlichen äußeren Dimensionen des Uterus bei Feten und Kindern in verschiedenen Altersstufen nach Ljubetzki. (In Millimeter.)

Alter	Anzahl der Fälle	Durchschnittsgewicht des Uterus in g	Maße des Uterus									
			Länge des Uterus	Länge des Corpus	Länge des Cervix	Breite			Dicke			
						des Fundus	des inneren Muttermundes	des Uterus an der Vaginalfixation	des Fundus	des Uterus zwischen den Lig. rotund.	des inneren Muttermundes	des Uterus an der Vaginalfixation
Fetus von 4 Monaten .	2	0,125	5,0	1,2	3,7	2,0	1,5	2,0	0,5	1,0	1,0	1,0
„ „ 5 „ .	2	—	7,0	2,0	5,0	2,5	2,0	2,2	0,7	1,0	1,0	—
„ „ 6 „ .	2	—	13,5	4,2	9,2	4,2	3,5	5,5	2,0	2,0	2,2	—
„ „ 7 „ .	2	—	23,5	8,0	15,5	7,5	7,0	6,5	1,7	4,5	3,5	7,5
„ „ 8 „ .	2	—	22,0	5,0	17,0	7,0	4,0	11,0	1,5	4,0	3,0	8,0
„ „ 9 „ .	2	—	22,5	7,5	20,0	7,0	4,5	10,5	2,5	4,0	4,0	9,5
Am Ende der Gravidität	2	4,16	35,0	10,0	25,0	10,0	6,0	15,0	2,5	5,0	4,0	12,0
5 und 6 Jahre	6	2,9	31,3	13,1	18,1	15,5	8,5	13,6	1,6	5,2	4,4	7,1
9 „ 10 „	6	3,4	34,3	16,0	18,5	20,5	7,6	12,8	2,8	5,1	3,7	6,0
16jähriges Mädchen . .	2	43,0	66,0	36,0	30,0	37,0	20,0	25,0	13,0	23,0	13,0	14,0

daß der Uterus des Fetus bzw. Neugeborenen durch seine Größe, seine harte Konsistenz sowie eine stark sezernierende, hyperämische, proliferierte Schleimhaut auffällt.

Neben diesen morphologischen Besonderheiten verdient noch die Genitalblutung hervorgehoben zu werden, die sich beim neugeborenen Mädchen — meist am 5. Tage post partum — ziemlich häufig vorfindet. Die Reaktion des Neugeborenenuterus, die das Auftreten dieser Erscheinung zur Folge hat, dürfte von den oben beschriebenen regelmäßig beobachteten Proliferationsvorgängen nur graduell verschieden sein.

Neumann und *Péter*[11] injizierten zum Zwecke des Hormonnachweises die Urine von neugeborenen Kindern infantilen Mäusen, und fanden hierbei in Analogie zur Gebärmutter der Neonata eine proliferierende, hyperämische Schleimhaut bei deutlich vergrößerten Uterushörnern, jedoch keine prägravide Phase. Sie kommen auf Grund dieser Untersuchungen zu dem Schluß, daß die auffallende Größe des Uterus auf die Anwesenheit von Ov.H. im Neugeborenenorganismus zurückzuführen sei. Die verwendeten Urine enthielten, soweit in ihnen Ov.H. vorhanden war, wohl stets auch H.V.H.A. (Follikelreifungshormon). Da nun *B. Zondek*[4] bei einmaliger Zufuhr von nur einer Einheit H.V.H.A. im Uterus des Versuchstieres eine Proliferationsphase fand, schließen die Untersuchungen von *Neumann* und *Péter* die Möglichkeit nicht aus, daß die an der Gebärmutter beschriebenen Veränderungen neben der direkten auch einer indirekten [H.V.H.A. → Follikelreife (Produktion von Ov.H.) → Vergrößerung des Uterus mit Proliferationsphase] Wirkung von Ov.H. zuzuschreiben sein könnten.

Wir machten nun den Versuch, die an der Gebärmutter jugendlicher (infantiler) Tiere beschriebene Reaktion bereits intrauterin nachzuweisen. Zu diesem Zwecke untersuchten wir die Uteri von Feten und Neugeborenen, deren Muttertiere bereits während der Gravidität mit Schwangerschaftshormonen behandelt wurden, und verwendeten hierzu die Würfe der nach Tab. 1, Nr. 1—14 und 23—30 entweder nur mit Ov.H. oder gleichzeitig auch mit H.V.H. behandelten trächtigen Meerschweinchen. Zum Vergleich zogen wir die Jungen unserer 50 Kontrolltiere heran, die, unter gleichen Bedingungen gehalten, teils völlig unbehandelt blieben, teils Sesamöl bzw. physiologische Kochsalzlösung (Lösungsmittel der von uns verwendeten Hormonpräparate)

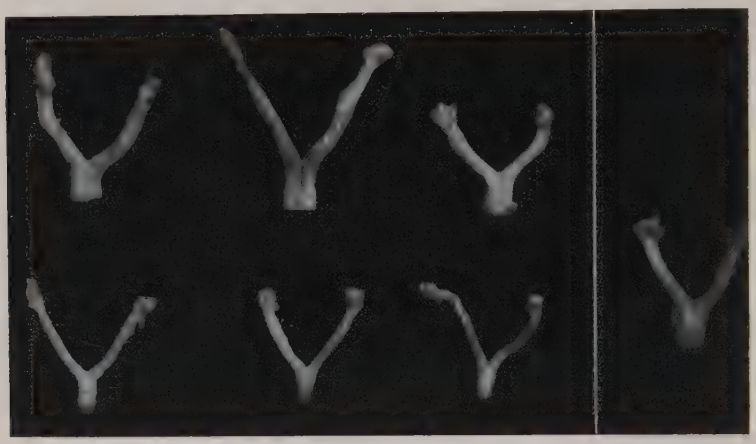


Abb. 2. *Obere Reihe:* Uteri von neugeborenen Meerschweinchen, deren Mütter während der Gravidität mit Schwangerschaftshormonen behandelt wurden. (Links und in der Mitte Ov.H+H.V.H.; rechts nur Ov.H.) — *In der unteren Reihe:* Kontrollen von gleichem Körpergewicht. — *Ganz rechts:* Uterus eines 21 Tage alten, unbehandelten Tieres.

injiziert erhielten. Die neugeborenen Tiere wurden sofort nach der Geburt entblutet, die Gebärmutter am Scheidenansatz abgetrennt und sorgfältig von den umgebenden Weichteilen frei präpariert. Tuben und Eierstöcke wurden am Uterus belassen. Die Wägung erfolgte unmittelbar danach auf der Torsionswage.

Der Uterus des neugeborenen Meerschweinchens zeigt im Gegensatz zu den bei Menschen vorliegenden Verhältnissen weder eine relative noch eine absolute Vergrößerung. Beim normalen Neugeborenen sowohl als auch beim 21 Tage alten unbehandelten Tier macht das Gewicht des Uterus einschließlich der Adnexe im Durchschnitt 0,141 % des Körpergewichtes aus. In der Schleimhaut sind regelmäßig wenig verzweigte, nicht in die Tiefe gehende Drüsen enthalten, die von einem nur mäßig hohen Zylinderepithel ausgekleidet werden.

Diejenigen Tiere, die intrauterin unter dem Einfluß des zugeführten Ov.H. standen, wiesen bei der Geburt schon makroskopisch eine deutliche Vergrößerung der Gebärmutter auf (Abb. 2).

Die Uterusgewichte zeigten im Durchschnitt eine Zunahme von durchschnittlich 86 bzw. 100% gegenüber den unbehandelten Kontrollen. Die Vergrößerung war innerhalb gewisser Grenzen den verwendeten Hormonmengen proportional. Alles nähere ist aus Tab. 3 zu ersehen.

Tabelle 3.

Behandlung der Mutter während der Gravidität		Anzahl	Körpergewicht im Durchschnitt in g	Uterusgewicht (im Durchschnitt)	
				in mg (absolut)	in % des Körpergewichts
—	Neugeb.	30	54	76	0,141
Ov.H.	Neugeb.	12	46	121	0,263
Ov.H.	Feten	8	38	108	0,284
H.V.H.	Neugeb.	2	59	74	0,125
H.V.H.	Feten	10	32	48	0,150
Ov.H. + H.V.H.	Neugeb.	8	60	170	0,283
Ov.H. + H.V.H.	Feten	6	40	111	0,278

Histologisch fand sich an der Gebärmutterschleimhaut als Folge der Ov.H.-Einwirkung, bei Feten sowohl als auch Neugeborenen, typische Proliferationsphase. Während die Hypertrophie der Muscularis sich auch auf die oberen Abschnitte der Uterushörner erstreckte, fanden sich die Schleimhautveränderungen (starke Faltung, Hyperämie und hohes proliferiertes Zylinderepithel) vorwiegend im cervikalen Anteil vor. Schleimhautveränderung und Gewichtszunahme waren am deutlichsten bei den ausgetragenen Früchten zu beobachten. Die Feten derjenigen Tiere, die schon vor der 7. Schwangerschaftswoche abortierten, wiesen keine deutlichen Reifeerscheinungen an der Gebärmutter auf. Dagegen zeigten neugeborene, während der Gravidität nicht behandelte Tiere, denen wir sofort nach der Geburt 500 M.E. Ov.H.-„Progynon“ injizierten, nach 100 Stunden die gleiche Reaktion am Uterus, wie wir sie durch intrauterine Beeinflussung erzielten. In den Fällen, in denen das Muttertier während der Gravidität nur mit H.V.H. behandelt wurde, waren weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendwelche Veränderungen wahrnehmbar. Bei Injektionen von H.V.H. und Ov.H. in trächtige Tiere erzielten wir bezüglich der Gewichtszunahme die stärkste Reaktion an der Gebärmutter der Früchte. Die Schleimhaut wies aber auch hier in den meisten Fällen lediglich eine sehr deutliche Proliferationsphase auf. Eine prägravide Umwandlung fand sich nur in den Fällen angedeutet, in denen wir relativ große Mengen beider Hormone während eines längeren Zeitraumes gaben (Tab. 1, Nr. 30).

Auf Grund unserer Untersuchungen halten wir den Nachweis für erbracht, daß Ov.H.-„Progynon“ die Placenta trächtiger Meerschwein-

chen passiert und auf den Uterus der Früchte in spezifischer Weise einwirkt. Möglicherweise spielt hierbei das H.V.H. eine unterstützende Rolle, wahrscheinlich aber nicht in dem Sinne, daß infolge der Follikelreife der fetale Eierstock nennenswerte Mengen von Ov.H. produziert.

Rückschließend auf die beim Menschen vorliegenden Verhältnisse wären dann die Reifeerscheinungen, die am Uterus des neugeborenen Mädchens regelmäßig beobachtet werden, der Einwirkung des mütterlichen Ov.H. zuzuschreiben. Weiter wäre dann die meist 5 Tage nach der Geburt auftretende Genitalblutung eine Folge des Fortfalls der Wirkung des Ov.H., dessen Ausscheidung ja am 5. bis 6. Lebenstage im wesentlichen beendet ist.

Ovarien.

Während die Gewichtskurve des menschlichen Uterus im Augenblick der Geburt ein Maximum erreicht, geht die Vergrößerung der Ovarien in allen Dimensionen dem allgemeinen Wachstum parallel.

Tabelle 4.
Gewichte menschlicher Ovarien nach Gundobin und Wehefritz.

Feten von 6 Monaten	0,015	2.—12. Monat	0,53
„ „ 7 „	0,06	1.— 5. Jahr	1,01
„ „ 9 „	0,2	6.—10. „	1,91
1. Stunde bis 1. Monat	0,296	11.—20. „	6,63
		21.—30. Jahr	10,97

Die histologische Struktur des menschlichen Neugeborenenovars zeigt als auffällige Besonderheit ein Nebeneinander von Reife und Untergangsprozessen am Follikelapparat. Neben *Primärfollikeln* (Ei mit einer Schicht platter Follikelzellen), *wachsenden Follikeln* (Ei mit zahlreichen Schichten kubischer Follikelzellen) und *reifenden bzw. reifen* (*Graafschen*) *Follikeln* (Vorhandensein einer mit Liquor folliculi gefüllten Höhle und einer vom Follikelepithel durch eine Glashaut abgesetzten Hülle, Theca folliculi) finden sich zugrunde gehende *atretische Formen* vor. Diese letzteren sind charakterisiert durch hyaline Degeneration des Follikelepithels und Umwandlung der Theca, deren große, jetzt mit Fett gefüllten Zellen in Säulenform liegen, nachdem sie sich samt der Glasmembran in Analogie zu den beim Corpus luteum vorliegenden Verhältnissen in Falten gelegt hat. Nach *Neumann* und *Péter*[23] existieren normalerweise fließende Übergänge von einer obliterierenden zu einer mehr cystischen Form. Größere und große Cysten sowie kleincystische Degeneration sollen schon ins Gebiet des Pathologischen gehören und vielleicht im Sinne einer pathologischen Synkainogenese zu deuten sein. *Slawjansky*[24] sah die ersten Follikel bereits in der 11. Fetalwoche. *Waldeyer*[25] und *Kölliker*[26] fanden sie im 5. Fetalmonat. *Gundobin* wies reife Graafsche Follikel schon bei einem 7 Monate alten Fetus nach. *Gräper* gibt an, daß sich einzelne weiterentwickelte Follikel vom 8. Fetalmonat ab vorfinden. Auch *Wallert*[27] konnte sie von diesem Zeitpunkt ab bis zum 11. Jahr stets nachweisen. Follikelatresie findet sich nach *Gundobin* als physiologischer Vorgang etwa vom 14. Lebenstage ab. Bei Feten hat er sie nie beobachtet. *Wallert* sowie *Neumann* und *Péter* fanden in ihrem ziemlich umfangreichen Material vom 7. Schwangerschaftsmonat bis zum 11. Jahr stets Follikelatresie, obliterierende sowohl als auch cystische, vor. Nach letzteren Autoren ist das, was sich bei Feten, Neugeborenen und Kindern vorfindet, als ein Reifungsprozeß zu deuten. Dort, wo es bereits zur Bildung einer Follikelhöhle gekommen ist, entstehen durch Absterben des Eies atretische Follikel

beider Formen. Die cystischen sollen um so eher anzutreffen sein, je größer der wachsende Follikel bereits war. Nach *Gräper* gehen schon im Primärfollikel Eier zugrunde, deren Material den wachsenden Follikeln zugute kommen soll.

Als Ursache für die Follikelreife im Eierstock des Fetus und Neugeborenen kann nur das H.V.H. A. (Follikelreifungshormon) in Betracht kommen. Dieses Hormon findet sich neben H.V.H. B. (Luteinisierungshormon) und Ov.H. in großen Mengen im Blut der schwangeren Frau, daneben aber auch in der Hypophyse von Feten und Neugeborenen. Aus diesem Grunde läßt sich im Gegensatz zum Ov.H. die Möglichkeit nicht ohne weiteres ausschließen, daß H.V.H. in wirksamen Mengen bereits im fetalen Organismus gebildet wird.

Neumann und *Péter* wiesen, wie schon erwähnt, im Harn neugeborener Kinder regelmäßig Follikelreifungshormon nach. Sie injizierten die Urine nach der Methodik der *Aschheim-Zondek*schen Schwangerschaftsreaktion und erzielten damit bei infantilen weißen Mäusen Follikelwachstum. Die Tatsache, daß die Ausscheidungskurve innerhalb der ersten zehn Lebensjahre steil abfällt, spricht dafür, daß mütterliches H.V.H. die Placenta passiert und im Organismus der Früchte zur Wirkung gelangt, um schließlich bald nach der Geburt eliminiert zu werden.

Ebenso wie beim Uterus versuchten wir das von *Neumann* und *Péter* am Eierstock der infantilen Maus beschriebene Follikelwachstum bereits intrauterin auszulösen. Diesmal untersuchten wir die Würfe nach Tab. 1, Nr. 15—30, entweder nur mit H.V.H. oder mit H.V.H. + Ov.H. behandelten trächtigen Meerschweinchen auf beginnende Follikelreife. Zur Kontrolle verwendeten wir die gleichen Tiere wie bei den Untersuchungen über die Veränderungen am Uterus. Der Eierstock des normalen neugeborenen Meerschweinchens zeigt ähnlich wie der der Neonata neben zahlreichen, vor allem in der äußeren Rindensubstanz liegenden Primärfollikel einzelne wachsende Follikel mit zahlreichen Schichten kubischer Follikelzellen und einer bindegewebigen Haut, der Theca folliculi.

An Hand von Serienschnitten untersuchten wir die Ovarien aller nach Tab. 1 behandelten Feten und Neugeborenen einschließlich der Kontrollen.

Diejenigen Tiere, die intrauterin längere Zeit unter der Einwirkung größerer Mengen zugeführten H.V.H.'s standen, zeigten im Vergleich zu den Kontrollen viel stärkere Reifungsvorgänge am Follikelapparat des Eierstockes (Tab. 1, Nr. 27—30). Die Zahl der wachsenden Follikel war erheblich größer. Eine Anzahl von ihnen zeigte im Inneren untergehende Zellen sowie Bildung eines Antrum folliculi. Einige Male war bereits deutlich die Bildung eines Cumulus oopheros zu beobachten. Auch Follikelatresie fand sich vor (Tab. 1, Nr. 30). Da die Reifevorgänge

im ganzen nicht sehr stark zum Ausdruck kommen, scheint es, daß die Fähigkeit der fetalen Follikel, in das Reifestadium einzutreten, beschränkt ist. Zur Klärung dieser Frage injizierten wir neugeborenen Meerschweinchen sofort nach der Geburt 100 R.E. H.V.H.-„Prähormon" und töteten die Tiere 100 Stunden später. Gegenüber gleichaltrigen unbehandelten Kontrolltieren fand sich zwar Follikelwachstum, aber dasselbe übertraf die intrauterin hervorgerufenen geringgradigen Reifeerscheinungen nur wenig.

Während der Schwangerschaft nach Tab. 1, Nr. 1—14, zugeführtes Ov.H. zeigte keinerlei Einfluß auf den Eierstock der Früchte.

Schließlich sei noch die Frage gestreift, ob der Eierstock bereits vor der Geburt innersekretorisch tätig ist. *Philipp* nimmt an, daß er beim Neugeborenen eine gewisse Aktivität aufweist und vielleicht auch geringe Mengen Ov.H. produziert. Wir schließen uns dieser Annahme auf Grund unserer Untersuchungen an, glauben aber, daß die so entstehenden Hormonmengen so gering sind, daß eine Einwirkung auf die Gebärmutter unwahrscheinlich ist. Je größer der reifende Follikel ist, desto mehr Ov.H. ist in ihm enthalten. Die Reifeerscheinungen am Ovar des neugeborenen Mädchens wie auch das von uns im Tierversuch intrauterin hervorgerufene Follikelwachstum erreichen aber nur einen ziemlich geringen Grad, und so zeigten denn auch die Uteri derjenigen Feten und Neugeborenen, die während der Schwangerschaft nur unter dem Einfluß von H.V.H. standen, keine Spur von Wachstum oder Schleimhautveränderung.

Zusammenfassung.

Es wurde versucht, die Ursache der am Genitale des neugeborenen Mädchens regelmäßig zu beobachtenden Reifeerscheinungen durch Behandlung trächtiger Tiere mittels Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon aufzuklären.

1. *Ov.H.-„Progynon" und H.V.H-„Prähormon" passieren die Placenta des trächtigen Meerschweinchens.*

2. *Ov.H. regt am Uterus der Früchte das Wachstum an und ruft an der Schleimhaut Proliferationsphase hervor.*

3. *H.V.H. bewirkt in den fetalen Ovarien beginnende Follikelreife und Atresie.*

4. *Die Befunde entsprechen den beim menschlichen Neugeborenen regelmäßig vorhandenen Reifeerscheinungen.*

Literaturverzeichnis.

[1] *Kohn*, Arch. Entw.mechan. **38**, 112 (1914). — [2] *Beumer* u. *Hückel*, Z. Kinderheilk. **52**, 136 (1931). — [3] *Stolte*, Dtsch. med. Wschr. **1929** II, 2007. — [4] *Zondek*, Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Berlin 1931. — [5] *Laqueur*, zit. nach *Siebke*[10]. — [6] *Allen*, zit. nach *Zondek*[4]. — [7] *Aschheim* u. *Zondek*,

Klin. Wschr. **1928**, Nr 30. — [8] *Siegert*, Arch. Gynäk. **143**, 72. — [9] *Siegert* u. *Schmidt-Neumann*, Zbl. Gynäk. **54**, Nr 26 (1930). — [10] *Siebke*, Arch. Gynäk. **146**, 3 (1931). — [11] *Neumann* u. *Péter*, Z. Kinderheilk. **52**, 24 (1931). — [12] *Philipp*, Zbl. Gynäk. **53**, 2386 (1929). — [13] *Rupp*, Arch. Gynäk. **143**, 119. — [14] *Courrier*, C. r. Acad. Sci. Paris **178**, 2192 (1924). — [15] *Parkes* u. *Bellerby*, J. of Physiol. **62**, 145 (1927). — [16] *Teel*, zit. nach *Zondek*[4]. — [17] *Parkes* u. *Bellerby*, J. of Physiol. **62**, 145, 301 (1927). — [18] *Fraenkel* u. *Fels*, Dtsch. med. Wschr. **53**, 2156 (1927). — [19] *Mahnert*, Zbl. Gynäk. **52**, 1754 (1928). — [20] *Ljubetzki*, zit. nach *Gundobin*[22]. — [21] *Gräper*, Weibliche kindliche Geschlechtsorgane im Handbuch der Anatomie des Kindes. Hrsg. von Peter, Wetzel u. Heiderich. München 1927. — [22] *Gundobin*, Die Besonderheiten des Kindesalters. Berlin 1921. — [23] *Neumann* u. *Péter*, Z. Kinderheilk. **52**, 363. — [24] *Slawjansky*, zit. nach *Gundobin*[22]. — [25] *Waldeyer*, Eierstock und Ei. **1870**. — [26] *Kölliker*, Handbuch der Gewebelehre. **1867**. — [27] *Wallart*, Arch. Gynäk. **81** (1907).

Dresden-A 5, Stadtkrankenhaus Friedrichstadt, Kinderklinik.

Der Einfluß der Jahreszeit auf das Wachstum des Körpers.

Norwegische Untersuchungen.

Von

F. Næß und **Carl Schiötz** (Oslo).

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 3. Januar 1933.*)

Unter den Forschern, die die Wirkung der Jahreszeit auf das Wachstum des Körpers untersucht haben, muß bekanntlich als Pionier der Däne *Malling-Hansen* genannt werden[1]. Durch eine 2 Jahre und 10 Monate (vom 3. IX. 1882 bis zum 12. VII. 1885) lang fortgesetzte tägliche Untersuchung von 72 Internatknaben hat er neben anderm folgendes festgestellt:

Eine 95 Tage (also etwa 3 Monate) lang dauernde Maximalperiode der Gewichtsentwicklung vom 12. IX. bis zum 16. XII., eine Zwischenperiode von 131 Tagen (etwa $4^1/_2$ Monaten) bis zum 26. IV., und eine Minimalperiode von 81 Tagen (gut $2^1/_2$ Monaten) bis zum 16. VII. Hinsichtlich des Maximums und Minimums zeigte das Längenwachstum ein zu der Gewichtszunahme alternierendes Verhalten.

Später ist auf diesem Gebiete eine recht ansehnliche internationale Arbeit zustande gekommen, und überall hat sich das Bestehen von Jahreszeitschwankungen bestätigt. Doch geht mit den geographischen Verschiedenartigkeiten auch eine Verschiedenartigkeit der Jahrestermine für die Längen- und Gewichtshöhepunkte einher. Bezüglich der internationalen Literatur sei auf das sehr umfassende Verzeichnis in der *Nylin*schen Arbeit verwiesen[2].

Norwegische Untersuchungen sind 1922 von *Hertzberg* und *Schiötz* und 1926 von *Schiötz* und *Skau* erschienen [3] u. [4].

Aus der letzterwähnten Arbeit sei folgendes mitgeteilt:

266 Volksschulknaben* wurden 1922—23 alle 4 Wochen auf netto Körperlänge und Körpergewicht und den *Rohrer*schen Gewichtlängenindex hin untersucht. Außerdem wurde das Gewicht-Längen-Verhältnis noch auf andre Weise bestimmt, nämlich bei jedem einzelnen das prozentische Übergewicht und Untergewicht im Verhältnis zu dem für

* Von dem anfänglichen Material von 397 Knaben mußten 131 wegen Versäumnis der Untersuchungstage und teilweise wegen der Beendigung ihres Schulganges vor dem Abschluß der Reihe ausgeschaltet werden.

Oslo festgesetzten Durchschnittsgewicht von Schulkindern bestimmter Länge berechnet. Als Beispiel diene: das Durchschnittsgewicht von Knaben in Oslo in der Länge von 113 cm (d. h. 112,5—113,5 cm) beträgt 20 kg. Ein Junge der erwähnten Länge, 113 cm, aber im Gewicht von 2 kg unter 20 kg, also 18 statt 20 kg, wird durch die Gewicht-Längen-Ziffer +10% gekennzeichnet. Wiegt ein 113 cm langer Junge

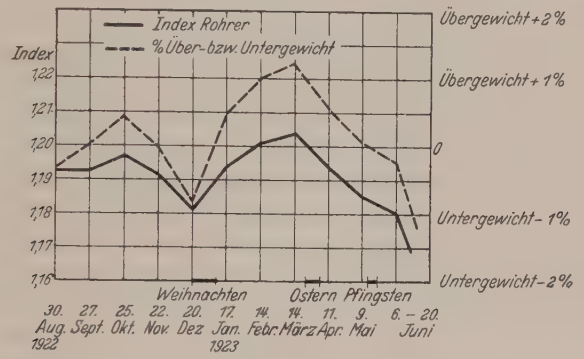


Abb. 1 a.

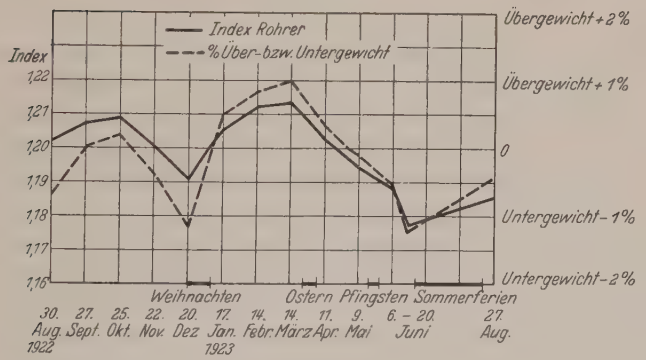


Abb. 1 b.

22 kg, lautet die Ziffer auf +10% usw. Es sind hier detaillierte Tabellen ausgerechnet worden. Aus der erwähnten Arbeit sei die obenstehende Abb. 1 wiedergegeben (oben 266 Knaben von 10—14 Jahren, unten 167 Knaben von 10—12 Jahren*).

Man sieht, daß man mit den beiden Methoden qualitativ zu demselben Ergebnis für die Jahreszeitschwankungen des Gewicht-Längen-Verhältnisses kommt.

* Bei den letztgenannten ist der 27. VIII. mitgerechnet; es handelt sich hier um das erstgenannte Material nach Abzug der Abgangsklasse und der übrigen 13—14 jährigen Jungen. Die Abgangsschüler verließen die Schule im Juni.

Das Hauptergebnis ist folgendes:

Die Veränderungen des Gewicht-Längen-Verhältnisses nehmen im Laufe des Jahres einen zweiwelligen Verlauf: im Verhältnis zur Länge nimmt das Gewicht von der ersten Untersuchung nach den Sommerferien, nämlich vom 30. VIII. an bis zum 25. X. zu, und geht dann bis zum 20. XII., der letzten Untersuchung vor Weihnachten, zurück. Dann tritt bis zum 15. III. ein neuer und erheblich stärkerer Anstieg ein, dem ein abermaliges Absinken bis zur letzten Untersuchung vor den Sommerferien, am 20. VI., folgt.

Bei im Wachstum begriffenen Individuen sind die Schwankungen der Gewicht-Längen-Beziehung viel belehrender und bedeutungsvoller als die Ergebnisse der früher benutzten Methodik, wo nur die absolute Längenzunahme und die absolute Gewichtszunahme je für sich untersucht wurden. Doch haben wir in unsrer 1926 veröffentlichten Reihe auch diese Art von Untersuchungen gemacht, und zwar mit dem Hauptergebnis, daß die Gewichtszunahme zwei Maxima, eines von Ende August bis Ende Oktober und eines von Ende Dezember bis Mitte März zeigte; ebenso die Längenzunahme zwei, jedoch mit den Gewichtsmaxima alternierende Maxima, im November-Dezember und Mai-Juni.

In einer späteren Arbeit von 1929 wird nachgewiesen, daß sich ein dem obenbeschriebenen sehr verwandter zweiwelliger Jahresverlauf der Gewichtszunahmen auch in nordischen Tuberkuloseheilstätten für Erwachsene geltend macht (wo man also nicht etwaige, durch eintreffende Ferien veranlaßte Störungen mit in Erwägung zu ziehen braucht); wir finden hier ein Gewichtsmaximum in der Zeit Februar-März und eines (das höher ist) um den August-September herum. Zu bemerken ist hier noch, daß das Frühjahrsmaximum, und damit die Doppelwelle, um so deutlicher hervortritt, je nördlicher die Heilstätte liegt.

Die 1929 veröffentlichten *Nylin*schen Untersuchungen an schwedischen Schulkindern können mit den norwegischen insofern nicht genau verglichen werden, als sie nicht allmonatlich, sondern 5mal im Laufe eines Jahres stattfanden, nämlich im September, November, Februar, April und Mai. Mit diesem Vorbehalt aber (der 4wöchentlichen Untersuchung am norwegischen Schulmaterial* der 5maligen im Jahre an schwedischen) scheinen die Ergebnisse viel Ähnliches zu bieten. Das schwedische Material zeigt zwei Maxima der absoluten Gewichtszunahme, nämlich um September-November und Januar-März herum, und alternierend hiermit zwei Längenmaxima, nämlich im März-Mai und im November-Januar.

Wir wenden uns nun der Beschreibung eines neuen norwegischen Materials zu, das mit demselben Problem vor Augen untersucht worden ist. Das Ideal bestände natürlich in einer wie von *Malling-Hansen*

* Mit 2 durch die Sommer- und Weihnachtsferien bedingten Pausen.

durchgeführten täglichen Untersuchung. Dies stößt jedoch auf unüberwindliche Schwierigkeiten, wenn der Untersucher nicht selbst in einem Internat wohnt und am liebsten dessen Vorsteher ist, so wie es ja der Fall war bei dem dänischen Forscher mit seinem Material von 72 Knaben. Immerhin kann aber der Einfluß der Jahreszeit auch durch eine 4wöchentliche Reihe gut veranschaulicht werden. Der Abstand zwischen den Terminen ist doch so gering, daß erheblichere, zwischen zwei Terminen statthabende Schwankungen aufwärts und abwärts nicht leicht verwischt werden können, weil es in der Zwischenzeit an Untersuchungen fehlt. Die Möglichkeit dafür besteht allerdings, und sie wird um so größer, je seltener die Untersuchungen vor sich gehen. Da aber die Schwankungen nach den *Malling-Hansen*schen grundlegenden Untersuchungen ziemlich langwellig zu sein scheinen, sollte man mit einem 4wöchentlichen Intervall in dieser Beziehung nur geringe Gefahr laufen.

Diese unsre neue Untersuchung wird als eine wünschenswerte Ergänzung und Kontrolle unsrer vorigen, 1922—23 in derselben Stadt, doch an einer andern Volksschule ausgeführten und 1926 veröffentlichten Untersuchung angesehen.

Fehlerquellen haften natürlich an den Einzeleintragungen aller solcher Massenuntersuchungen, sie sind bedingt durch Meßfehler, im einzelnen Falle verschiedenartiges Ausfüllen der Intestina zu den verschiedenen Terminen usw. Freilich wird das Ergebnis für das einzelne Individuum hierdurch in merkbarer Weise verrückt werden können, handelt es sich aber um ein Material von 135 Individuen, die von derselben Person, mit derselben Apparatur und immer zur gleichen Tageszeit untersucht werden, können diese Fehlerquellen keine berechtigten Zweifel über die Gültigkeit des Durchschnittsergebnisses schaffen. Jeder Knabe wurde mit genau 4wöchentlicher Zwischenzeit, und zwar jedesmal in derselben Turnstunde (am selben Wochentag, zur selben Stunde) untersucht. Die anfängliche Anzahl der Knaben war viel größer, aber die 135 sind ohne Ausnahme jedesmal zugegen gewesen. Die Apparatur war dieselbe wie bei der vorigen Untersuchung. Sie bestand aus einer soliden Personenwaage (Viig & Vraalsen, Oslo) in der Genauigkeit von $^1/_{10}$ kg und aus einem Längenmesser mit Fußbrett, der nach der Anweisung eines der Autoren vom Instrumentenmacher Gallus, Oslo, angefertigt war.

Die Untersuchungen kamen in der Volksschule Sagene in Oslo zur Ausführung, und zwar zum erstenmal am 21. I. 1931 und von da an mit 4wöchentlicher Zwischenzeit bis zum 10. VI.*; nach den Sommerferien zum erstenmal am 2. IX. und dann wiederum mit 4wöchent-

* Bei 2 der Schulklassen trat eine Abweichung insofern ein, als an Stelle des 14. III. (Festtag) der 13. und 15. III. gewählt wurden.

lichen Pausen bis zum 25. XI. Nach den Weihnachtsferien erfolgte die abschließende Untersuchung am 20. I. 1932. Obwohl die Bemerkung, daß diese Untersuchung wie die vorige an völlig entkleideten Individuen vor sich ging, überflüssig sein sollte, sei dies doch angeführt, da dieser primitiven Forderung nicht von allen ausländischen Reihen derselben Art genügt wird.

Tab. 1 und Abb. 2 zeigen die während der Jahreszeiten waltenden Gewicht-Längen-Relationen. Hier ist das prozentische Über- und Untergewicht jedes Individuums ausgerechnet, worauf der Durchschnitt der Jahresklassen berechnet ist. Dann ist schließlich die Mittelzahl der 5 Jahresklassendurchschnitte gefunden (a). Daneben haben wir, ohne Berücksichtigung des Alters und ohne den Umweg um die einzelnen Jahresklassen zu machen, eine Mittelzahl von allen Individuen direkt

Tabelle 1. Das Gewicht-Längen-Verhältnis im Laufe des Jahres.

Datum	a *	**
21. I. 1931	— 0,42%	— 0,45%
18. II. 1931	+ 0,14%	+ 0,24%
18. III. 1931	+ 0,06%	+ 0,09%
15. IV. 1931	+ 0,16%	+ 0,15%
13. V. 1931	— 0,69%	— 0,67%
10. VI. 1931	— 0,94%	— 1,02%
2. IX. 1931	— 0,36%	— 0,32%
30. IX. 1931	— 0,08%	+ 0,06%
28. X. 1931	— 0,32%	— 0,12%
25. XI. 1931	— 0,36%	— 0,20%
20. I. 1932	— 0,44%	— 0,23%

* Die Mittelzahl des Durchschnitts der einzelnen Jahresklassen.
** Die direkte Mittelzahl sämtlicher Einzelindividuen.

berechnet (b). Das ist der Kontrolle halber geschehen, denn wenn keine erheblichen Rechenfehler vorliegen, muß man annehmen, daß die Ergebnisse, auch wenn sie wegen der verschiedenen Kinderzahl in den einzelnen Klassen nicht ganz übereinstimmen, so doch nicht stark voneinander abweichen.

Die beiden Berechnungsarten bringen, wie der Abb. 2 zu entnehmen ist, sehr gleichartige Ergebnisse. Der Durchschnitt eines Massenmaterials dieser Art wird natürlich um den Nullpunkt herum ziemlich geringe Schwankungen zeigen. Wir lesen folgendes heraus: Im Verhältnis zur Länge steigt das Gewicht vom 20. I. an 4 Wochen lang bis zu einem Maximum und bleibt (abgesehen von unerheblichen kleineren Schwankungen) auf gleicher Höhe vom 18. II. bis zum 15. IV. In den darauffolgenden Wochen bis zum 10. VI., der letzten Untersuchung vor den Sommerferien, ist die Gewicht-Längen-Relation im Abnehmen.

Wir verfügen über kein Material, um den genauen Verlauf vom 10. VI. bis zum 2. IX. festlegen zu können. Unsre vorerwähnte frühere Untersuchung (Abb. 1) zeigte ein weiteres Absinken bis zum 20. VI. (der damals letzten Untersuchung des Vorsommers).

Aber vom 10. VI. bis zum 2. IX. hat, im ganzen betrachtet, abermals ein Anstieg stattgefunden, denn am 2. IX. steht das Gewicht-Längen-Verhältnis auf etwa derselben Höhe wie am 20. I. Vom 2. IX. an Zunahme bis zum 30. IX., worauf sich bis zur letzten Abmerkung vor Weihnachten, am 25. XI. 1931, ein Rückgang, wenn auch langsamer als im Frühjahr, bemerkbar macht. Bei der nächsten, etwa 2 Monate später, nämlich am 20. I. 1932, erfolgenden abschließenden Unter-

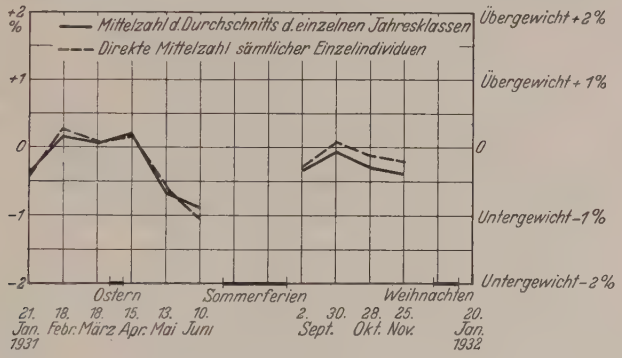


Abb. 2.

suchung ist der Wert noch etwas mehr gesunken. (In der Zwischenzeit liegen die 3wöchentlichen Weihnachtsferien; die Ferientermine sind auf der Kurvenabszisse vermerkt*.)

Vergleichen wir nun diese Untersuchung (Abb. 2) mit der vorigen (Abb. 1), so sehen wir das Hauptergebnis hinsichtlich des zweiwelligen Verlaufs bestätigt, denn beide Reihen zeigen ein Maximum des Gewicht-Längen-Verhältnisses im Spätwinter um den März herum, und eines im Frühherbst. In beiden Reihen tritt ein Absinken gegen Frühjahr und Sommer hin, und ein abermaliges Absinken gegen den Spätherbst und den Jahreswechsel hin zutage. Wir begnügen uns mit dieser Bezeichnung der Jahreszeiten.

* Wir haben oben der zwischen Volksschulen und Tuberkuloseheilstätten bestehenden Ähnlichkeit Erwähnung getan. Die zuerst genannte norwegische Untersuchung (*Hertzberg* und *Schiötz*) wurde dagegen an einer höheren Schule und mit einem ganz anderen Ergebnis vorgenommen, es trat in allen Unterrichtsperioden ein Rückgang,. und in den Sommerferien und Weihnachtsferien eine kompensierende Zunahme zutage. Ein entsprechendes Verhalten der höheren Schulen ist, doch mit einer anderen Methode, schon früher von *Klaus Hansen*, *Pipping* und *Wretlind* gefunden worden (zitiert in der Arbeit von *Hertzberg* und *Schiötz*).

Ob gewisse Nichtstimmigkeiten zwischen Einzelheiten der beiden Reihen dem Zufall oder einem tatsächlichen Unterschied zwischen den Jahren 1922/23 und 1931/32 zuzuschreiben sind, bleibe ungesagt. Der hauptsächlichste Unterschied besteht darin, daß der Rückgang in der ersten Reihe am 11. IV. und 22. XI. vermerkt wurde, in der zweiten Reihe dagegen am 12. V. und 28. X. (es muß bemerkt werden, daß auch die Untersuchungsdaten in den beiden Reihen nicht miteinander vergleichbar sind). Wie schon angedeutet, sind die im Laufe des Jahres statthabenden Schwankungen des Gewicht-Längenverhältnisses bei im Wachstum begriffenen Individuen der Lösung unsers Problems weit dienlicher als das sonst bei solchen Untersuchungen überall benutzte getrennte Verzeichnen der Längenzunahme und der Gewichtszunahme.

In unsrer Untersuchung ist auch der *Rohrer*sche Index berechnet (für jedes Kind, der Jahresklassendurchschnitt und die Mittelzahl dieses Durchschnitts); die Hauptergebnisse stehen im Einklang mit der Berechnung des Über- und Untergewichts. Da aber die Ausschläge der Indexberechnung so wie in unsrer früher veröffentlichten Reihe kleiner sind als bei dem prozentischen Über- und Untergewicht, ist diesmal keine Kurve über den Index beigegeben.

Übrigens sei in einigen Worten auch die im Laufe des Jahres stattfindende Zunahme an absolutem Gewicht und absoluter Länge erwähnt; die Kurve der Abb. 2 kann uns hier gewisse Fingerzeige über ein wahrscheinlicherweise relatives Verhalten geben.

Vom 20. I. bis zum 18. II. muß die Gewichtszunahme verhältnismäßig stark sein (wir haben einen Anstieg der Gewicht-Längen-Relation von etwa $\div 0{,}44$ bis etwa $+0{,}19\,\%$ festgestellt).

In den nächsten 8 Wochen, bis zum 15. IV., müssen Gewichts- und Längenzunahme in großer Harmonie erfolgen, da Status quo aufrechterhalten wird; vom 15. IV. bis zum 10. VI. muß der Gewichtsanstieg im Verhältnis zur Längenzunahme verhältnismäßig schwach (man kann auch sagen, die Längenzunahme verhältnismäßig stark) sein, da die Kurve 2 in dieser Periode stark abfällt.

In der Zeit vom 10. VI. bis zum 30. IX. muß abermals eine Periode verhältnismäßig starker Gewichtszunahme eingetreten sein (Einzelheiten zwischen dem 10. VI. und 2. IX. sind uns unbekannt), worauf im Verhältnis zur Längenzunahme in dem letzten Teil der Untersuchungszeit, bis zum 20. I. des nächsten Jahres, ein sehr schwacher Gewichtsanstieg statthaben muß (Einzelheiten zwischen dem 25. XI. und dem 20. I. sind uns unbekannt).

Die Tab. 2 liefert uns das Ziffernmaterial. Die Altersangaben 10 Jahre, 11 Jahre usw. beziehen sich auf die erste Untersuchung am 21. I. 1931. „10" bedeutet 9,5—10,5, „11" bedeutet 10,5—11,5 usw.

Tabelle 2a.

Datum	Alter bei der ersten Untersuchung					10—14 Jahre Durchschnitt		
	10 Jahre	11 Jahre	12 Jahre	13 Jahre	14 Jahre	Gewicht	Zunahme Durchschnitt kg	Zunahme %
	Mittelgewicht kg							
21. I. 1931	30,65	31,52	33,86	36,37	39,78	34,44	—	—
18. II. 1931	31,14	31,88	34,28	36,78	39,95	34,61	0,36	1,05
18. III. 1931	31,16	31,93	34,54	36,99	40,35	34,99	0,18	0,52
15. IV. 1931	31,62	32,27	34,78	37,55	41,05	35,45	0,46	1,31
13. V. 1931	31,55	32,28	34,73	37,69	40,90	35,43	—0,02	—0,06
10. VI. 1931	31,65	32,53	34,98	37,88	41,61	35,73	0,30	0,85
2. IX. 1931	32,41	33,48	36,04	38,84	42,60	36,65	—	—
30. IX. 1931	32,99	33,84	36,54	38,86	43,49	37,14	0,49	1,34
28. X. 1931	33,26	33,83	36,87	39,08	43,59	37,33	0,19	0,51
25. XI. 1931	33,41	34,03	36,97	39,33	44,08	37,56	0,23	0,62
20. I. 1932	34,07	34,51	37,59	40,25	44,88	38,26	—	—

Tabelle 2b.

Datum	Alter bei der ersten Untersuchung					10—14 Jahre Durchschnitt		
	10 Jahre	11 Jahre	12 Jahre	13 Jahre	14 Jahre	Länge	Zunahme Durchschnitt cm	Zunahme %
	Mittellänge cm							
21. I. 1931	136,7	139,3	141,6	145,3	151,0	142,78	—	—
18. II. 1931	137,0	139,6	141,9	145,5	151,5	143,10	0,32	0,22
18. III. 1931	137,3	140,0	142,3	145,8	151,8	143,44	0,34	0,24
15. IV. 1931	137,9	140,4	142,9	146,5	152,6	144,06	0,62	0,43
13. V. 1931	138,2	140,9	143,4	147,0	153,2	144,54	0,48	0,33
10. VI. 1931	138,8	141,3	143,9	147,5	153,9	145,08	0,54	0,37
2. IX. 1931	139,9	142,4	145,1	148,6	155,1	146,22	—	—
30. IX. 1931	140,4	142,8	145,5	149,1	155,7	146,70	0,48	0,33
28. X. 1931	140,8	143,2	145,9	149,4	156,2	147,10	0,40	0,27
25. XI. 1931	141,1	143,5	146,2	149,9	156,8	147,50	0,40	0,27
20. I. 1932	141,8	144,2	147,1	150,8	157,9	148,36	—	—

Man findet auch ein Mittelgewicht für die Zahl der 5 Jahresklassen. „Zunahme kg“ ist hiernach von Jahr zu Jahr berechnet. „Zunahme %“ bedeutet die kg-Zunahme in Prozent vom Ausgangswert, z. B. vom 20. I. bis zum 18. II. beträgt die Zunahme durchschnittlich 0,36 kg, das ergibt 1,05% des Mittelgewichts aller Altersklassen am 20. I. = 34,44 kg (s. Tab. 2). Daß der prozentische Anstieg, wobei jedesmal der Ausgangswert berücksichtigt wird, ein besserer Ausdruck der Wachstumsenergie ist als die absolute Zahl, versteht sich von selbst.

Werfen wir nochmals einen Blick auf die Abb. 2, so dürfen wir die Zunahme des absoluten Gewichts und der absoluten Länge in *gewissen* Zeitabschnitten, nämlich gerade den vorgenannten, gesondert untersuchen. Dadurch entstehen auch teilweise etwas längere Perioden als 4 Wochen und damit ein gewisser Ausgleich etwaiger Fehlerquellen.

Wir betrachten nun die Länge und das Gewicht gleichzeitig und verzeichnen die 4wöchentliche prozentische Zunahme auch der längeren Perioden; vom 18. II. bis zum 15. IV. z. B. beträgt die Gewichtszunahme in den ersten 4 Wochen 0,52%, in den nächsten 1,31% (Tab. 2a). Als Durchschnitt hiervon ergibt sich 0,92% usw. (Tab. 3).

Tabelle 3.

Datum	Gewichtszunahme in 4 Wochen in %	Längenzunahme in 4 Wochen in %
20. I. bis 18. II.	1,05	0,22
18. II. „ 15. IV.	0,92	0,34
15. IV. „ 10. VI.	0,42	0,35
2. IX. „ 30. IX.	1,34	0,33
30. IX. „ 25. XI.	0,57	0,27

Wir ersehen aus der Tabelle, daß die Gewichtszunahmen in den Perioden, wo die Untersuchungen stattfinden konnten, viel stärkeren Schwankungen als die Längenzunahmen ausgesetzt waren, und zwar zeigt der Gewichtsanstieg einen ausgesprochenen zweiwelligen Verlauf; wir sehen eine starke Gewichtszunahme in den ersten 4 Wochen (vom 20. I. bis zum 18. II.), eine weitere, wenn auch nicht ganz so starke Zunahme vom 18. II. bis zum 15. IV., und dann bis zum 10. VI eine stark abnehmende Tendenz. Abermalige starke Zunahme vom 2. bis zum 30. IX. und abnehmende Tendenz bis zum 25. XI. (Einzelbeobachtungen vom 10. VI. bis zum 2. IX. und vom 25. XI. bis zum 20. I. haben wir, wie schon erwähnt, nicht machen können.

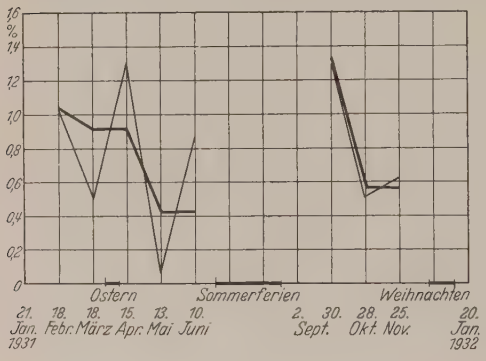


Abb. 3a.

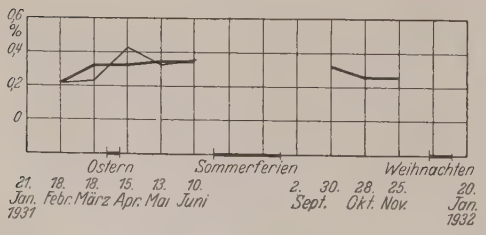


Abb. 3b.

Auf der Abb. 3a und b wird diese Erscheinung veranschaulicht*. Durch den dünnen Strich ist hier auch der Verlauf nach den anfänglichen 4wöchentlichen Untersuchungstagen abgesetzt, wenn man nicht

* Dicker Strich.

die Durchschnittsberechnung für die teilweise längeren Perioden benutzt, für deren Gebrauch uns die Abb. 2 die Basis gab. Dabei ergeben sich für das erste Halbjahr einige Extraschwankungen in den anfänglichen Zahlen. Ohne etwas über deren etwaige Realität oder Allgemeingültigkeit entscheiden zu wollen, begnügen wir uns mit dem oben benutzten Ausdruck und sagen: „die Tendenz" ist dieselbe, wie oben beschrieben.

Anmerkung. Es zeigt sich, besonders wenn man die anfänglichen 4wöchentlichen Zahlen betrachtet, eine Art Parallelismus zwischen den Gewichtszunahmen und den Längenzunahmen. Daß man hieraus nicht etwa auf einen harmonischen Gleichlauf der im Jahre stattfindenden Veränderungen der Länge und des Gewichts schließen darf, dafür zeugen zunächst die im mathematischen Sinne durchaus nicht parallel laufenden Kurven, ferner auch die Veränderungen des Gewicht-Längen-Verhältnisses (Abb. 2), die uns die tatsächliche Sachlage verraten. Wie erwähnt, kommt es bei im Wachstum begriffenen Individuen besonders darauf an, gerade die Veränderungen dieser Relation zu studieren; bei Erwachsenen gibt das absolute Gewicht vollkommen genügende Auskunft. Doch ist es ja geraten, außerdem auch bei Kindern Gewicht und Länge gesondert zu betrachten. Hier haben wir in Abb. 3 die relativen (prozentischen) Zunahmen (nach der Tab. 2 a und 2 b) benutzt. Diese sind zunächst, wie schon erwähnt, ein mehr treffender Ausdruck für die entfaltete Wachstumsenergie*. Ferner kann der eine Wachstumskoeffizient (eine prozentische Zunahme) sehr wohl mit einem andern Koeffizienten verglichen werden; so ist der Ausdruck: vom 21. I. bis zum 18. II. beträgt die Zunahme der Länge 0,22%, die des Gewichts 1,05%, ganz anders belehrend, als wenn man vor einen Vergleich zwischen den Ziffern 0,32 cm und 0,36 kg gestellt wird.

Unsre im Jahre 1926 veröffentlichte Untersuchungsreihe von 1922 bis 1923 zeigte ein Alternieren zwischen Längen- und Gewichtsentwicklung. Betrachtet man in unsrer neuen Reihe die ganze Periode vom Januar bis zum Juni als eine Einheit, so tritt die abwärtsgehende Tendenz der Gewichtszunahmen, die aufwärtsgehende der Längenzunahmen zutage (Abb. 3a und 3b). Die Herbstperiode läßt hiervon nichts erkennen.

Was die praktisch ärztliche bzw. hygienische Seite der Sache betrifft, so muß ja aus unsern und ähnlichen Untersuchungen die Schlußfolgerung gezogen werden, daß das Wachstum eines Kindes immer im Verhältnis zur Jahreszeit beurteilt werden muß, und zwar bei uns im Einklang mit folgender

Zusammenfassung.

Im Spätwinter, um den März herum, ist der Körper in guter Fülle, oder genauer ausgedrückt: das Gewicht ist im Verhältnis zur Länge relativ hoch

* Eine Zunahme von 1 kg bedeutet bei einem Anfangsgewicht von 40 kg nicht dasselbe wie bei einem von 45 kg.

(vgl. Abb. 2); im Frühjahr und Vorsommer ist diese Relation im Abnehmen. Im Frühherbst, September, ist die Relation wiederum verhältnismäßig hoch und nimmt in den folgenden Herbst- und Wintermonaten abermals ab.

Die Gewichtszunahme (vgl. Abb. 3) ist, durchschnittlich betrachtet, stark im Februar, immer noch, wenn auch nicht ganz so stark von Ende Februar bis Mitte April, gering von dieser Zeit an bis in den Juni hinein. (Im Juli und August konnten Einzelheiten nicht beobachtet werden. Im ganzen betrachtet, muß diese Periode durch eine verhältnismäßig starke Gewichtszunahme gekennzeichnet sein, da die Gewicht-Längen-Beziehungen am 2. IX. wieder dieselben wie am 20. I. sind.) Starke Gewichtszunahme im September, geringere im Oktober und November (s. Tab. 3, wo auch die erheblich geringeren Schwankungen der Längenzunahmen angeführt sind). Im Gegensatz zu den Gewichtszunahmen, die in der Periode Januar-Juni, im ganzen betrachtet, eine abwärtsgehende Tendenz haben, zeigen die Längenzunahmen, im ganzen genommen, eine aufwärtsgehende. In der Herbstperiode September-November (mehr haben wir nicht untersuchen können) ist keine solche konträre Tendenz zu merken.

Das Untersuchungsergebnis von 1931—32 steht in großen Zügen mit dem Ergebnis der 1922—23 in Oslo ausgeführten Untersuchung insofern in Einklang, als wir in beiden Reihen *zwei Maxima des Gewichts im Verhältnis zur Länge gefunden haben, nämlich um den März herum und im Frühherbst, während gegen das Frühjahr und den Vorsommer bzw. den Spätherbst und Winter hin ein Rückgang zu beobachten ist.* Vorkommende Differenzen gewisser Einzelheiten sind erörtert worden. Hinsichtlich der Übereinstimmung zwischen Volksschulen und nordischen Tuberkuloseheilstätten für Erwachsene (also keine Ferien!) wird auf eine frühere Arbeit verwiesen[5].

Wir danken der Oberlehrerin an der Sagene Schule in Oslo, Frau *Anna Sethne*, für die uns freundlichst erteilte Erlaubnis, die Untersuchungen dort ausführen zu dürfen.

Literaturverzeichnis.

[1] *Malling-Hansen*, Perioder i Börns Vaext og i Solens Varme. Fragment III B. Kjöbenhavn: Hoffensberg og Trap 1886. — [2] *Nylin, G.*, Periodical Variations in Growth, Standard Metabolism, and Oxygen Capacity of the Blood in Children. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **31** (1929). — [3] *Hertzberg, N. C. E.*, og *Carl Schiötz*, Årstiders og feriers innflytelse på legemsutviklingen hos skoleelever. Med Revue **1922**. — [4] *Schiötz, Carl*, og *J. Skau*, Undersökelser av vekt og höide hos skoleelever i de forskjellige årstider. II Folkeskole og internat. Nord. hyg. tidsskrift **1926**, 145. — [5] *Schiötz, Carl*, Vekstbiologiske Sesongsvingninger og Årssvingninger. Nord. med. Tidskr. **1**, 423—432 (1929).

Internationale Literaturhinweise sind besonders in der *Nylin*schen Arbeit zu finden.

Oslo, Gjetemyrsveien 75.

Beobachtungen zum Prodromalstadium der Masern.

Von

Dr. **Ludwig Veilchenblau** (Arnstein, Ufr.).

(*Eingegangen am 27. Januar 1933.*)

Es ist für den Arzt immer peinlich, dem Laien gegenüber erklären zu müssen, daß eine sichere Diagnose sich noch nicht stellen läßt. Am unangenehmsten wirkt sich die Wartezeit wohl für den Arzt beim Typhus aus, aber nicht minder unangenehm ist es für den Arzt, im Prodromalstadium der Masern zum Kranken gerufen zu werden. Bei den ersten Fällen einer Epidemie ist dies ja noch nicht so schlimm, anders im Verlauf einer Epidemie, wo die Eltern vom Arzt wissen wollen, ob es sich um Masern handelt oder nicht. Ich habe viel auf die Koplikschen Flecke gefahndet und konnte sie im Verlauf vieler Epidemien nur wenige Male als Grundlage der Diagnose sehen und verwerten. Eine eben abgeklungene Epidemie größeren Ausmaßes gab mir neue Gesichtspunkte für die Diagnose des Masernprodromalstadiums und die Frühdiagnose der Masern so überhaupt.

Während einer Epidemie wurde ich zum Kind Lore B. (Beobachtung 1) gerufen wegen Temperaturerhöhung auf 38,5°. Es fand sich lediglich über beiden Tonsillen ein feiner Überzug, der das Aussehen hatte, als ob das Kind eben Schokolade gegessen hätte; auf beiden Seiten war außerdem noch je eine regionäre Lymphdrüse zu fühlen von der Größe eines Zwetschgenkernes, keine Koplikschen Flecke. Ich stellte daraufhin die Diagnose Angina und verneinte die Frage der Eltern nach Masern, zumal ich anamnestisch feststellen konnte, daß das Kind bereits auswärts Masern gehabt hatte. Während am folgenden Tage unter üblicher Behandlung der Tonsillenüberzug verschwunden war, Temperatur und Puls etwas zurückgingen, blieben die Drüsen unverändert. Am 4. Tag boten sich über der ganzen Lunge bronchitische Geräusche und am 5. Tag kam unter Temperaturanstieg auf 39,8° ein typisches Masernexanthem. Nach 8 Tagen waren die Masern abgeklungen, die Drüsen kleiner, aber noch fühlbar.

10 Tage nach Krankheitsbeginn der Schwester und 4 Tage nach Ausbruch deren Exanthems erkrankte die Schwester Anneliese B. (Beobachtung 2) unter Temperatur- und Pulsanstieg; die Untersuchung er-

gab lediglich einen hauchartigen dünn-bräunlichen Überzug über beiden Tonsillen, der ebenfalls den Eindruck machen läßt, als ob das Kind eben Schokolade gegessen hätte, am Kieferwinkel beiderseits je eine Drüse von Zwetschgenkerngröße fühlbar, keine Koplikschen Flecke. Ich stellte hier nun doch die Diagnose auf Masernprodromalstadium. Am nächsten Tag war die Temperatur wieder normal, die Tonsillen waren frei, die Drüsen unverändert; nach weiteren 3 Tagen Masernexanthem.

Auf Grund dieser Beobachtungen fahndete ich jetzt stets bei Masernfällen auf die Lymphdrüsen hinterm Kieferwinkel; ich fand sie in allen Fällen der Epidemie geschwollen fühlbar in etwa Zwetschgenkerngröße, bzw. Mandelkerngröße, selten einseitig, meist doppelseitig, in der Mehrzahl der Fälle als Einzeldrüsen, öfters aber auch konnte ich zwei nebeneinander bzw. zwei halbschräg hinter- oder übereinander gelagerte Drüsen fühlen — die Form war stets die gleiche: jeweils zwetschgen- bzw. mandelkerngroß, d. h. in einem (Längen-) Durchmesser größer als im anderen. Im Gegensatz hierzu konnte ich Drüsenschwellungen von Kirschkerngröße, also von mehr Kugelform, als nicht von Masern bedingt verfolgen, vorausgesetzt, daß es sich um frische Fälle handelte und nicht um Rückbildungserscheinungen.

Während ich die Angina mit ihrem eigenartigen bräunlichen Überzug nur in den beiden ersten oben beschriebenen Fällen beobachten konnte — es waren die einzigen Fälle, in denen ich anscheinend rechtzeitig genug gerufen wurde oder in welchen ich den anscheinend günstigen Moment der Untersuchung der vielleicht sehr rasch vorübergehenden Form wahrnehmen konnte —, konnte ich in keinem anderen Falle diese Beobachtung wiederholen, so daß ein sicheres Urteil über diese Beobachtung sich nicht fällen läßt. Anders die Drüsen: Hier achtete ich besonders darauf in Familien, in welchen ich bereits Masern behandelte, die Geschwister darauf zu untersuchen, welche eben das Inkubationsstadium durchmachen dürften. Hierzu als Beispiel die Familie K. mit 4 Kindern: Ludwig K., Adolf K., Therese K., Emmerenzia K. Beim ersten Kind Ludwig K. (Beobachtung 3) fanden sich neben Temperatur- und Pulserhöhung vielleicht etwas gerötete Tonsillen, sicher kein Belag und — alles 4 Tage vor Exanthemausbruch — hinterm rechten Kieferwinkel zwei zwetschgenkerngroße, schräg neben- und hintereinander gelagerte Drüsen, links eine geschwollene Drüse von Mandelkerngröße. Bei den Geschwistern Adolf (Beobachtung 4) und Therese (Beobachtung 5) waren 4 bzw. 2 Tage vor Exanthemausbruch jeweils Drüsen von Mandel- bzw. Zwetschgenkerngröße zu fühlen. Beim anderen Geschwister Emmerenzia (Beobachtung 6) waren während der Hauptkrankheitstage der übrigen Geschwister noch keine Drüsen fühlbar, erst mit dem Beginn des Temperaturanstiegs wurde beiderseits je eine Drüse fühlbar, deren Befund beim Wiederabfallen der Temperatur

blieb. Die Drüsen waren in allen 4 Fällen noch 3—4 Wochen nach Beendigung der Masern zu fühlen.

Die Drüsenschwellung ging dem Ausbruch des Exanthems jeweils 3—4 Tage voraus, im Fall 2 sogar 5 Tage. Sie ist nicht eine Erscheinung des Prodromalstadiums allein, in welchem bereits leichtere objektive und subjektive Krankheitserscheinungen bestehen, gewesen, sondern war auch schon im Inkubationsstadium nachzuweisen. Als Beweis diente mir die Beobachtung der Familie Sch. mit den beiden Kindern Willy (Beobachtung 7) und Else Sch. (Beobachtung 8), wo bei letzterem, das sich an ersterem infiziert haben dürfte (nach der Zeit des Exanthemausbruchs betrachtet), 7 Tage vor Exanthemausbruch bei völligem Wohlbefinden, also nicht in einem Prodromalstadium, die charakteristische Drüse bereits gefühlt wurde.

Wie sehr es auf den Charakter der Drüse ankommt, zeigte eine Beobachtung der Familie W. mit 3 Kindern: Irmgard W., Rita W., Reinhold W. (Beobachtung 9—11), wo ich, zum ersten Kind gerufen, beide Tonsillen stark vergrößert mit weißen Belägen fand, während die regionären Lymphdrüsen beiderseits stark geschwollen waren, aber nicht in Form von Zwetschgen- oder Mandelkernen, sondern kugelig, größer und kleiner, beiderseits nicht je eine oder zwei, sondern beiderseits jeweils mindestens zu dreien, soweit man sie überhaupt voneinander abtasten konnte, was jedoch bei den „Maserndrüsen" jeweils gut ging. Ich konnte mich bei dieser Form der Angina mit dem hier vorliegenden Drüsenbefund nicht dazu entschließen, das Inkubations- oder Prodromalstadium der Masern, für die ich eigentlich gerufen worden war, zu diagnostizieren, sondern diagnostizierte eine Angina und behielt recht; denn nach 4 Tagen war die Temperatur zurückgegangen, die Beläge verschwunden, die Drüsen kleiner, das Kind gesund. Bald erkrankten jedoch die beiden anderen Geschwister an Masern und an ihnen infizierte sich dann das erste Geschwister, wobei man deutlich sehen konnte, wie die vorher im Gefolge der Angina rundlich-kugeligen Drüsen eine mehr längliche Form annahmen, sich dem „Maserntyp" näherten, während 3 Tage nach der ersten Umwandlungsbeobachtung das Exanthem ausbrach; die Ansteckung war nach oder während einer unspezifischen Angina an einem der Geschwister erfolgt.

Noch eine andere Beobachtung ließ aber die Kenntnis der Masernlymphadenitis ebenfalls verwerten: in jeder Masernepidemie gibt es Fälle, die ambulant ohne Exanthem und ohne stärkere Beteiligung des Allgemeinbefindens verlaufen. Manchmal wird eine natürliche Immunität angenommen, die bei unvermeidlich gewesener Infektion den Ausbruch der Krankheit verhinderte, manchmal werden besonders leicht verlaufende Fälle ohne Exanthem angenommen. Die Drüsenuntersuchung erlaubte mir Fälle zu sehen, die ich als ambulante Masern be-

trachten muß. So die Beobachtung in der Familie R. mit 2 Kindern, Irmine und Waldemar (Beobachtung 12 und 13), wo letzterer zugleich mit dem Beginn des Prodromalstadiums des ersteren rechts eine mandelkerngroße Drüse vom „Maserntyp" hatte, beim Ausbruch des Exanthems des ersteren beiderseits je eine, aber kein Exanthem bekam, nicht manifest erkrankte und im gleichen Zug mit den erkrankten Geschwister die Rückbildungserscheinungen an den Drüsen zeigte.

In einem Falle kam es neben der Drüsenschwellung auch zur Ausbildung einer Bronchitis, aber nicht zur eigentlichen Erkrankung mit Exanthem, bei Kind Winfried B. (Beobachtung 14), wo 11 Tage, nachdem in der Wohnung ein Kind an Masern erkrankt war, bei leichtem Krankheitsgefühl im rechten Kieferwinkel eine mandelkerngroße geschwollene Drüse gefühlt wurde, wo nach weiteren 4 Tagen eine geringe Bronchitis festgestellt wurde, die wieder abklang, während sich die Drüse zurückbildete — wohl sicher auch ein Fall von leichtesten Masern, wie er eben nur zu Epidemiezeiten bekannt wird.

Die geschwollenen Drüsen vom beschriebenen Typ wurden mir so ein wertvoller Fingerzeig für die Diagnose, ihr Fehlen aber auch nicht minder, zumal es häufig genug geschieht, daß man in Epidemiezeiten zu Kindern wegen Verdachts auf Masern gerufen wird und viel leichter als sonst geneigt wäre, fieberhafte Erkrankungen als Vorboten der Masern anzusehen. Auf Grund meiner Erfahrungen hatte ich es mir aber zur Pflicht gemacht, kein Prodromalstadium zu diagnostizieren, das nicht die beschriebene Lymphadenitis zeigte. Wie richtig dies war, zeigte mir Kind Frieda Sch. (Beobachtung 15), wo ich bei Fehlen der Drüsenerkrankung trotz dringenden Verdachts der Ansteckung mit Masern gründlich durchuntersuchte und ein kleines Erysipel im Anschluß an eine 4 Wochen vorher stattgehabte Pockenschutzimpfung fand, nach dessen Behandlung die Kleine genas.

Die Beobachtung der Rekonvaleszenten hat ergeben, daß die Drüsen sich oftmals sehr lange halten, durchschnittlich 3—4 Wochen lang.

Nun habe ich mir schließlich den Einwurf gemacht, daß diese frühzeitige Drüsenschwellung vielleicht nur ein Charakteristikum der hiesigen Epidemie gewesen ist. Ich habe deshalb Gelegenheit genommen, in einer auswärtigen Epidemie, die 3 Monate später in Sch. statthatte, bei einer Familie zu untersuchen, wo das Kind Stefan F. (Beobachtung 16) an typischen Masern erkrankt war, wo ich am 9. Krankheitstag beiderseits die charakteristischen Drüsen vorfand. Der ältere Bruder Michel F. (Beobachtung 17), der bei einer früheren Masernepidemie verschont geblieben war, wies an diesem Tag keine Drüse auf. Er war aber in der Nacht des Exanthemausbruchs mit seinem kranken Bruder zusammen gewesen und erkrankte nach 10—11 Tagen an Bronchitis mit Temperatursteigerung, die in geringerem Ausmaß dann 8 Tage lang

anhielt, ohne daß es zu einem Exanthem gekommen wäre. Ich stehe mit Rücksicht auf die 10—11tägige Zwischenzeit zwischen dem Zusammensein mit dem masernerkrankten Bruder und dem Auftreten der fieberhaften Bronchitis nicht an, die Bronchitis als Maserninfekt zu betrachten. Die Mutter, von mir zur Beobachtung der Drüsen angehalten, glaubt eine Drüsenschwellung nicht beobachtet zu haben, der Kranke selbst behauptet, sie gefühlt zu haben. Diese Beobachtung hat also nicht zu einem eindeutigen Ergebnis geführt.

Aufgefallen war mir bei der hiesigen Epidemie, daß sie, im Vergleich zu früheren, recht leicht verlief. Es gab einmal keinen einzigen Todesfall, dann waren auch nur seltener Lungen- oder Mittelohrentzündungen zur Beobachtung gekommen. Es ist also vielleicht ein Zusammenhang zwischen dem Erscheinen der Drüsenschwellung und dem milden Krankheitsverlauf insofern, als — das dürfte ja inzwischen schon klar geworden sein, daß die geschwollenen Drüsen regionär als dem lymphatischen System der Tonsillen zugehörig anzusehen sind — die Virusfilterung im lymphatischen System einen Hauptteil der Virulenz der Noxe genommen hat.

Es ergibt sich nun aus dieser Beobachtung die praktische Folgerung, ebenso wie auf die eventuellen Koplikschen Flecken auch auf die den Tonsillen zugehörigen regionären Lymphdrüsen zu achten, da sie anscheinend schon im Inkubationsstadium anschwellen können — und das ist auch gar nicht zu verwundern, nachdem wir ja wissen, daß bei Sektionen der im Beginn dieser Infektionen Verstorbenen charakteristische Katarrhe der oberen Luftwege durch die Tuben hindurch bis auf die Paukenhöhlenschleimhaut gefunden wurden, ohne Symptome intra vitam gemacht zu haben (Körner, Lehrbuch der Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten) — und nicht erst im Prodromalstadium —, wie weit diese Trennung im übrigen hiernach noch scharf umrissen werden kann, wird weitere Beobachtung erst klären müssen. Es wird vielleicht ein Zusammenhang bestehen zwischen Schwere der Infektion und der Ausbildung der Lymphadenitis insofern, als bei schweren Prozessen die Drüsen überrannt werden und das Virus sich ungefiltert rascher im Körper ausbreitet, besser gesagt vehementer, da ja an der Dauer des Latenzstadiums, wie ich das Inkubationsstadium nennen möchte, sich nichts anscheinend ändert, als bei leichteren Prozessen durch die Filterung der Infektion ein Teil ihres Ernstes genommen wird. Es wird auf den Beginn der Masern als Erkrankung über die Tonsillen hinweg mehr als bislang zu achten sein — ich erinnere hier auch an die Arbeit von *Mayerhofer*, Prodromale Masernangina, Wien. med. Wschr. **1932**, 20, die mir erst zu Gesicht kam, als ich diese Arbeit bereits einmal abgeschlossen hatte —, obwohl ich die Angina trotz eifrigen Fahndens nach ihr nur selten sah, da sie anscheinend rascher

vorübergeht, als daß man aus ihr verwendbare positive Schlüsse ziehen könnte. Man bedenke hier ferner auch, daß im Rostocker Pathologischen Institut 2 Tage vor Exanthemausbruch in der Appendix eines Kindes die für Masern beschriebenen Riesenzellen gefunden wurde. So wäre denn auch noch eine Frage zu beachten, ob es nicht möglich wäre, maserngefährdete Kinder durch eine Röntgenbestrahlung der Tonsillen und ihrer zugehörigen Drüsen gegen ein Fortschreiten des Inkubationsstadiums in den *ersten* Tagen nach der zu erwartenden Ansteckung zu schützen, das setzt eben voraus, daß die Tonsillen wirklich die Eintrittspforte des Infektes wären, daß die zugehörigen Drüsen das erste Filter darstellen und daß die Infektion nicht auf den Luftwegen lokal weiterabstiege — Bedingungen, die nicht allzu viele Hoffnungen rechtfertigen dürften!

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Kiel. — Vorstand: Professor *Rominger*.)

Über organische Phosphorverbindungen in Ziegenmilch und Stutenmilch.

Von

Christian Bomskov und **Hans Nissen.**

(*Eingegangen am 7. Januar 1933.*)

Über die Zusammensetzung der Ziegenmilch und Stutenmilch liegen bis heute nur wenige Ergebnisse vor. Die Kinderheilkunde hat aber ein teils praktisches, teils theoretisches Interesse daran, die Zusammensetzung dieser Milchen kennenzulernen.

Von den Milchbestandteilen interessieren neuerdings vor allem die Phosphorverbindungen, seitdem man erkannt hat, daß sie für physiologisches und pathologisches Geschehen von großer Bedeutung sind. Wir erwähnen hier nur die neuen Forschungen über Muskelstoffwechsel, Säure-Basenhaushalt, Supermineralisation, Rachitis und Tetanie und die Zusammenhänge zwischen Phosphathaushalt und Vitaminen.

Die wenigen Angaben, die wir über die Phosphorverbindungen der *Ziegenmilch* besitzen, differieren stark und sind noch dazu mit überholter und heute nicht mehr üblicher Methodik gewonnen.

Die ersten Untersuchungen über Phosphorverbindungen in der Ziegenmilch stammen von *Wittmaack*, der einen Wert von 8,7 mg% P für Nucleon oder Phosphorfleischsäurephosphat angibt. Erst *Kay* untersuchte die Ziegenmilch genauer und fand mit seiner Fermentmethode 13,3 mg% P in Form spaltbarer Phosphorsäureester, während 2,7 mg% P an solche Verbindungen gebunden waren, die durch Ferment nicht spaltbar sind. Die von ihm untersuchte Ziegenmilch enthielt 16,0 mg% P in organischer Bindung.

Über die Phosphorverbindungen der Stutenmilch liegen unseres Wissens noch keine Ergebnisse vor. Die Stutenmilch zu untersuchen ist deshalb interessant, weil wir wissen, daß die praktischen Ernährungserfolge mit ihr denjenigen der Frauenmilch am nächsten kommen.

Die Methodik unserer Untersuchungen ist dieselbe wie sie der eine von uns für die Untersuchung der Kuhmilch mitgeteilt hat.

Die Phosphorfraktionen der Ziegenmilch.

Folgende Tabelle zeigt unsere Ergebnisse der Untersuchung der Ziegenmilch. Die untersuchte Milch stammt von verschiedenen Ziegen

teils aus der Umgegend Kiels, teils aus dem Allgäu. Durch Vermittlung mehrerer Ziegenbesitzer, deren Tiere teils auf der Weide, teils am Wegrand ernährt wurden, war es uns möglich, die Milch stets in frischem Zustand zu beschaffen. Die Milch der im Allgäu gehaltenen Ziegen wurde uns freundlicherweise durch die Lactanawerke in Dietmannsried zugesandt. Die Untersuchungen wurden ausgeführt von Mai bis Juli 1932.

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, zeigt die Milch auch verschiedener Ziegen der verschiedensten Gegenden hinsichtlich ihres Phosphatgehalts weitgehende Übereinstimmung. Die Ziegenmilch enthält in

Tabelle 1. Die Verteilung der Phosphorfraktionen in der Ziegenmilch.

Ges.-P	Ges. säurelösl. P	Säureunlösl. P	Anorgan. + labil. P	Pyro-P	Hexoseester-P	Rest-P
95,12	85,20	10,92	61,24	0,56	0	23,50
90,88	82,40	8,48	60,36	2,44	0	19,60
93,12	82,40	10,72	61,24	1,36	0	19,60
98,00	77,12	20,88	60,36	1,34	0	15,24
98,00	71,84	26,16	61,76	—	0	10,14
103,68	91,10	12,58	61,24	5,26	0	24,60
103,68	90,56	13,12	61,24	7,96	0	21,36
95,12	90,56	4,56	61,76	8,14	0	20,66
95,12	90,56	4,56	61,24	8,76	0	20,66
95,12	90,52	4,60	56,96	4,74	0	28,82
95,12	90,52	4,60	56,96	4,74	0	28,82
110,76	83,76	27,00	58,38	5,14	0	20,24
98,26	82,40	15,86	61,24	8,53	0	12,63
98,26	85,20	13,06	66,80	6,43	0	11,97
97,87	85,53	12,57	60,70	4,67	0	19,85

Übereinstimmung mit der Kuhmilch keine Hexoseester der Phosphorsäure. Die Verteilung der einzelnen Fraktionen ist aus der Tabelle ersichtlich.

Die Phosphorfraktionen der Stutenmilch.

Tab. 2 zeigt die Phosphorfraktionen der Stutenmilch. Die untersuchten Milchproben stammen von 2 verschiedenen Stuten, einer

Tabelle 2. Die Verteilung der Phosphorfraktionen in der Stutenmilch.

Ges.-P.	Ges. säurelösl. P	Säureunlösl. P	Anorgan. + labil. P	Pyro-P	Hexoseester-P	Rest-P
			1. Vierjährige Stute.			
83,20	76,68	6,52	52,26	14,53	1,06	8,80
93,44	73,84	19,60	52,26	14,53	1,80	5,25
86,05	72,42	13,63	56,25	10,84	3,40	2,93
87,56	74,31	13,25	53,55	13,30	2,08	5,69

2. Fünfzehnjährige Stute.

61,63	51,93	9,50	35,11	10,50	4,93	1,37
60,16	49,08	11,08	35,22	7,36	4,22	2,28
60,58	49,08	11,50	35,36	7,53	5,01	1,18
—	42,25	—	29,65	6,75	2,78	3,17
—	44,46	—	33,89	8,09	1,22	1,26
—	43,89	—	33,89	5,22	2,90	1,88
60,39	46,78	10,69	33,85	7,58	3,01	1,85

4jährigen und einer 15jährigen. Der Phosphatgehalt der Milchen zeigt recht erhebliche Unterschiede, was wohl auf das verschiedene Alter der Tiere, verschiedene Fohlenzahl usw. (das junge Tier hatte das erste Füllen), zurückzuführen ist. Dagegen zeigt die Milch des einzelnen Tieres auch an verschiedenen Tagen gute Übereinstimmung. Die Verteilung der einzelnen Fraktionen geht aus der Tabelle hervor. Auffällig ist der Gehalt der Stutenmilch an Hexosephosphorsäureestern, wenn dieser auch erheblichen täglichen Schwankungen unterworfen ist. Weder in der Kuhmilch noch in der Ziegenmilch kommen Hexoseester der Phosphorsäure in größerer Menge vor.

Ergebnisse.

In folgender Tab. 3 haben wir die Verteilung der Phosphorfraktionen in den verschiedenen Milchen zusammengestellt. Aus dieser Übersicht

	Ges.-P	Ges. säure-lösl. P	Säure-unlösl. P	Anorgan. + labil. P	Pyro-P	Hexose-P	Rest-P
Frauenmilch, Amme A . .	14,14	12,78	—	6,51	0,95	0,66	4,27
„ , „ D . .	14,81	11,37	2,44	5,07	0,46	0,68	5,25
„ , „ C . .	14,98	11,74	3,24	5,05	0,43	0,48	5,83
„ , „ M . .	14,82	11,82	3,00	4,89	0,63	0,52	5,63
Stutenmilch 1	87,56	74,31	13,25	53,55	13,30	2,08	5,69
„ 2	60,39	46,78	10,69	33,85	7,58	3,01	1,85
Kuhmilch, Stallfütterung, Januar-März	88,63	72,95	15,68	53,39	7,24	0	12,04
Kuhm., Weide, erste 14 Tage	92,23	76,20	16,03	61,27	5,58	0	9,91
Kuhmilch, Weide nach 4 Wochen	98,36	77,46	24,56	61,43	7,19	0	11,44
Kuhmilch, Weide, Ende des Sommers	89,88	73,33	16,55	60,09	4,08	0	8,65
Ziegenmilch	97,87	85,53	12,57	60,70	4,67	0	19,85

geht hervor, daß in der Zusammensetzung von Kuhmilch und Ziegenmilch weitgehende Übereinstimmung besteht. Im allgemeinen ist die Ziegenmilch phosphorreicher als die Kuhmilch, und zwar verteilt sich der höhere Phosphatgehalt der Ziegenmilch nicht etwa gleichmäßig auf alle Fraktionen, sondern er ist hauptsächlich bedingt durch die Zunahme

der sog. Restfraktion, die in der Ziegenmilch absolut genommen fast doppelt so groß ist als in der Kuhmilch.

Ganz anders sieht die Verteilung der Phosphorfraktionen in Frauenmilch und Stutenmilch aus. Wenn auch der Gesamtphosphatgehalt der Stutenmilch weit größer ist als der der Frauenmilch, so weist doch schon die Restfraktion ziemlich übereinstimmende Werte auf. Ganz besonders tritt diese Ähnlichkeit zwischen Frauenmilch und Stutenmilch darin hervor, daß beide Milchen stets einen gewissen Teil an Hexose veresterten Phosphats enthalten, ein Befund, der weder bei der Kuhmilch noch bei der Ziegenmilch erhoben werden konnte. Ob dieser Tatsache eine Bedeutung für die Ernährung des Säuglings zukommt, müssen erst weitere Untersuchungen entscheiden.

Im allgemeinen entsprechen die Phosphorfraktionen der Milch denjenigen des Bluts, d. h. die anorganische Fraktion enthält in beiden Fällen das anorganische Phosphat sowie die sehr labilen Phosphorverbindungen, die Pyrofraktion zur Hauptsache die Adenylpyrophosphorsäure, die Hexoseesterfraktion zur Hauptsache die Hexoseester der Phosphorsäure. Dagegen ist die Restfraktion des Bluts nicht identisch mit derjenigen der Milch. Die Restfraktion des Bluts enthält die Di-phospho-l-glycerinsäure, in der Milch dagegen kommt eine noch unbekannte Phosphorverbindung vor, die im Blut nicht vorhanden ist und über deren Natur Untersuchungen demnächst an anderer Stelle mitgeteilt werden.

Literaturverzeichnis.

Bomskov, Hoppe-Seylers Z. **210**, 66 (1932). — Z. Kinderheilk. **53**, 527 (1932). — *Bomskov-Nissen*, Z. exper. Med. **85**, 142 (1932). — *Kay*, Biochemic. J. **19**, 433 (1925); **22** (1928). — *Wittmaack*, Hoppe-Seylers Z. **22**, 567 (1897).

Kiel, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Kieler Universitäts-Kinderklinik. — Vorstand: Professor *Rominger*.)

Über die Phosphorverbindungen der Milch.

Bemerkungen zur gleichnamigen Arbeit von W. Hochheimer in Bd. 54, S. 49 dieser Zeitschrift.

Von

Christian Bomskov.

(*Eingegangen am 7. Dezember 1932.*)

In Z. Kinderheilk. **54**, 49 veröffentlicht *Hochheimer* eine Abhandlung über die Phosphorverbindungen der Milch. Ich habe mich in Z. Kinderheilk. **53**, 527 mit demselben Thema befaßt und möchte an dieser Stelle kurz auf die Untersuchungen *Hochheimers* eingehen, da zwischen unseren Ergebnissen erhebliche Unterschiede bestehen. In folgender Tabelle habe ich die Ergebnisse der Untersuchungen von *Lenstrup* und *Hochheimer* mit meinen eigenen Werten verglichen.

Autor	Untersuchte Milch	Ges.-P	Säureunl. P	Säurelösl. P	Anorgan. P	Organ P
Lenstrup	Kuhmilch . .	95,4	17,1	78,3	67,1	11,2
Bomskov	Kuhm., Stall .	88,6	15,7	73,0	53,4	19,3
„	„ Weide	92,2	16,0	76,2	61,3	15,5
Hochheimer	Kuhmilch . .	91,0	20,0	71,0	63,0	8,0

Hochheimer ermittelt einen Wert von 8 mg% P in organischer Bindung; diesen teilt er auf in 4,5 mg% P als Pyrophosphat, 3,3 mg% P als Lactacidogen und 0,2 mg% P als Adenosinphosphor. Das ist sicher ein Irrtum!

Die Adenylpyrophosphorsäure spaltet bei der 7-Minuten-Hydrolyse nur $^2/_3$ ihres Phosphorgehaltes ab. Dieser Wert wird als Pyrophosphat-P bezeichnet. Daneben entsteht aber aus der Adenylpyrophosphorsäure noch eine Substanz, die $^1/_3$ des ursprünglichen Phosphatgehalts besitzt. Diese wird in den Untersuchungen *Hochheimers* vernachlässigt. Wenn *Hochheimer* für Pyro-P 4,5 mg%, für Lactacidogen-P 3,3 mg% und für Adenosin-P 0,2 mg% angibt, so ist der Betrag an organischem Phosphat der nach seinen Untersuchungen in der Milch vorliegt, bereits gedeckt. Es muß aber daneben noch eine Substanz vorhanden sein, die die Hälfte des Phosphats der Pyro-P-Fraktion enthält. Er müßte also für organisches Phosphat mindestens einen Wert von 8+2,25 mg% P finden.

Angenommen, die Milch enthalte 8 mg% P in organischer Bindung, was nach meinen Untersuchungen über die Schwankungen der Phosphorfraktionen der Milch je nach Rasse, Jahreszeit und Fütterung der Tiere durchaus möglich ist, so sind, wenn die Milch 4,5 mg% P als Pyrophosphat enthält, davon allein 4,5 mg% + 2,25 = 6,75 mg% P in Form der Adenylpyrophosphorsäure vorhanden. Zur Deckung des P-Gehalts der übrigen Phosphorverbindungen bleiben demnach nur 1,25 mg%. *Hochheimer* findet aber allein für Lactacidogen einen Wert von 3,3 mg%. Die Ursache dieser Diskrepanz liegt wahrscheinlich in der Methodik.

Ich halte das Vorkommen von Lactacidogen in der Milch für durchaus möglich, doch ist der Gehalt an dieser Substanz sicher nicht erheblich. Vor allen Dingen aber muß die von *Hochheimer* benutzte Methode zur Lactacidogenbestimmung dann unrichtige Werte geben, wenn in der Milch mit der Anwesenheit noch unbekannter Phosphorverbindungen, die evtl. auch reduzierende Eigenschaften besitzen, gerechnet werden muß. Auf diese Möglichkeit und auf die Gründe, die für das Vorkommen einer unbekannten Phosphorverbindung sprechen, bin ich in meiner Arbeit ausführlich eingegangen.

Was die Frage der Einheitlichkeit der Fraktion des anorganischen Phosphats anlangt, so kann ich mich ebenfalls der Ansicht *Hochheimers* nicht anschließen, daß die Differenz: direkt bestimmbares P — anorgan. P, die nach seinen Untersuchungen etwa 5—6 mg% oder etwas mehr beträgt, Phosphagen sein soll. *Lang* konnte erst kürzlich zeigen, daß die Milch nur 20—35 mg% P in anorganischer Form enthält. Der Rest von etwa 20 mg%, der nach den üblichen Methoden als anorganisches Phosphat bestimmt wird, ist nicht etwa Phosphagen, sondern gehört einer äußerst labilen Phosphorverbindung vorläufig unbekannter Konstitution an. Daß der Phosphagen-P der Milch nicht erheblich sein kann, geht außerdem schon aus dem niedrigen Kreatingehalt der Milch hervor.

Wenn *Hochheimer* die vor kurzem in dieser Zeitschrift erschienene Arbeit: „Über organische Phosphorverbindungen in Kuh- und Frauenmilch", die ich ihm auf seinen Wunsch zur Verfügung gestellt habe, berücksichtigt hätte, so wäre wohl manches von diesen Bemerkungen unnötig gewesen.

Kiel, Universitäts-Kinderklinik.

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

(Aus dem Kaiserin Auguste Victoria-Haus, Reichsanstalt, Berlin-Charlottenburg.)

Die Beurteilung des kindlichen Thorax nach dem dorsoventralen Röntgenbild.

Von

Dr. med. **Helmut Helmchen.**

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 30. Dezember 1932.*)

Die Arbeiten über den Vergleich der Herzbreite zu der des Thorax, wie sie *Oskar Kirsch*, *F. M. Grödel*, *G. Hammer* und *Alstedt* ausgeführt haben, legen den Gedanken nahe, den kindlichen Thorax für sich in seinem transversalen Profil zu betrachten. Damit würde für die unter dem Gesichtspunkte der Lungen- oder Herzdiagnostik angefertigten Thoraxröntgenbilder eine weitere Betrachtungsmöglichkeit gegeben werden, deren Ergebnis in seiner individuellen Eigenart mit ein Kriterium für die Betrachtung und Beurteilung eines kindlichen Gesamtkörpers sein kann.

Auf Anregung von Oberarzt Dr. *Langer* habe ich zunächst die Frage bearbeitet, mit welcher Maßmethode die Betrachtung des dorsoventralen Röntgenbildes angestellt werden kann und welche Werte sich ergeben.

Für die Beurteilung der Lösung dieser Fragen sei als Einschränkung vorausgeschickt, daß das verwandte Material zum großen Teil aus tuberkulös belasteten Familien stammt und somit diese Mitteilung nur als Vorarbeit gedacht werden kann.

Die Untersuchungen aurden ausgeführt an Kindern, Mädchen und Knaben im Alter von 2—14 Jahren (230 Fälle). Die Messungen wurden nach dem Röntgenbild, das immer unter möglichst gleichen Bedingungen (stehendes Kind, fokaler Abstand 1 m) aufgenommen wurde, in folgender Weise ausgeführt: Von dem Röntgenbild wurde eine Pause angefertigt, die die Thoraxform (nach der Außenseite der Rippe abgenommen) und den Zwerchfellstand wiedergab. Auf dieser Pause wurden Querdurchmesser gezogen, und zwar im Bereich des größten, sowie des im höchsten Punkte des rechten Zwerchfellstandes, sowie im Bereich der

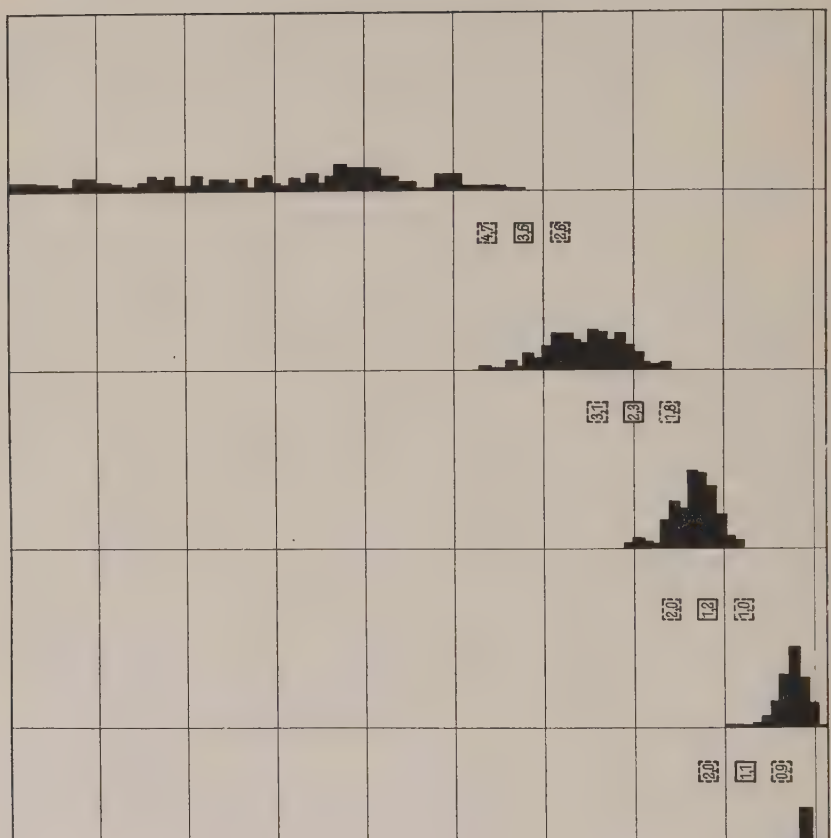


Abb. 1. Auf der Ordinate ist der jeweilige Durchmesser (für den größten Durchmesser Zwerchfell, 7.—5.—3. Rippe), auf der Abszisse die Größe des Quotienten von 0,9—9,9 angegeben. Es ist also z. B. im Bereich des größten Durchmessers der Quotient 0,9 der kleinste und in 5 Fällen vorhanden.

7., 5. Rippe (jeweils ausgehend von dem Schnittpunkt des oberen Randes der Rippe mit dem Lot). Die Lage dieses Lotes war festgelegt durch das Tuberculum costae der 1. Rippe. Der erhaltene Transversaldurchmesser wurde zu dem ihm zugehörigen jeweiligen Lot in Beziehung gesetzt, also Durchmesser : Lot dividiert. Mit dem sich daraus ergebenden Quotienten wurden die Betrachtungen angestellt.

Die Aufstellung der Quotienten für eine Hälfte des Thorax gab keine wesentlichen Vorteile für die Betrachtungsweise, zum andern ist die Fehlerquelle für die Festlegung der Medianlinie eine zu große.

Nicht betrachtet wurde das Thoraxprofil nach einem Röntgenbild, das einen Sagittaldurchmesser wiedergeben würde, und zwar von der Erwägung ausgehend, wie sie *Brock* letzthin in seinen Untersuchungen über den kindlichen Thorax dargelegt hat, daß gerade der Sagittaldurchmesser stärkeren Schwankungen unterworfen ist, sowohl bei der Atmung, als auch bei den einzelnen Körpertypen infolge der mehr oder weniger starken Rippensenkung bei zunehmendem Alter.

Das Ergebnis der Aufstellung der Quotienten zeigt die Abb. 1. Bei dem größten Durchmesser und bei dem des Zwerchfells haben wir mehr eine einheitliche glockenförmige Kurve, während die Zusammenstellung der Quotienten der 7. und 5. Rippe eine mehr ausgezogene Kurve zeigen. Messungen im Bereich der 3. Rippe, die von uns zunächst beabsichtigt waren, unterblieben auf Grund der Ergebnisse zahlreicher Messungen, daß die Beziehungen dieses Quotienten zur Thoraxform eine praktische Auswertung mit dieser Methode nicht zulassen. Die Zahlen im Bereich des größten Durchmessers und dem des Zwerchfells werden kaum eine wesentliche praktische Bedeutung haben, weil dort keine großen Unterschiede gefunden werden, vielmehr wird sich die Messung auf die Quotienten der 7. und 5. Rippe beschränken können.

Bei unserem Material ergeben sich abgelesen von dem sich darstellenden Kurvenbild als Zahl um den Kulminationspunkt (Abb. 1 ausgezogen umrandete Ziffer):

für den größten Durchmesser	1,1
„ das Zwerchfell	1,2
„ die 7. Rippe	2,3
„ „ 5. „	3,6

Als Quotienten der oberen Grenze fanden wir (Abb. 1 punktförmig umrandete Ziffern):

für den größten Durchmesser	2,0
„ das Zwerchfell	2,0
„ die 7. Rippe	3,1
„ „ 5. „	4,7

Die Quotienten für die untere Grenze waren (Abb. 1 gestrichelt umrandete Ziffern):

für den größten Durchmesser	0,9
„ das Zwerchfell	1,0
„ die 7. Rippe	1,8
„ „ 5. „	2,6.

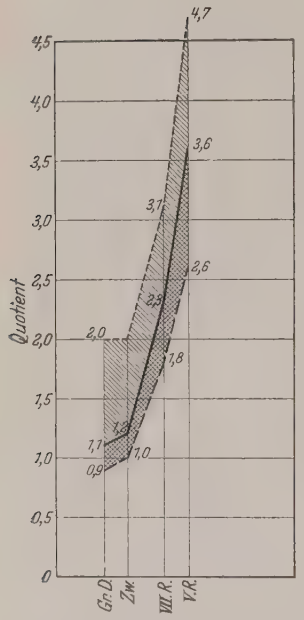


Abb. 2. Zeigt die Quotientenlinien aller Fälle zusammengefaßt, von denen die ausgezogene Linie als der Mittelwert, die gepunktete als die obere und die gestrichelte als die untere Grenze und das Feld dazwischen als die Streuung der übrigen Fälle zu deuten sind.

Abb. 2 gibt das gesamte Material zusammengefaßt in einem Bild wieder. Man sieht, daß die einzelnen Kurven (punktförmige = Kurve der oberen Grenze, strichförmige = Kurve des Kulminationspunktes, gestrichelte = Kurve der unteren Grenze) einander fast parallel laufen, daß somit die einzelnen Kurven bestimmte Typen darstellen, daß man somit für jeden Thorax — dargestellt als sichtbare Kurve und in Vergleich gesetzt zu den in Abb. 2 — einen objektiven fixierten Ausdruck bekommt.

Fügt man also zu den sonst üblichen Körperdaten (Gewicht und Länge) noch den Zahlenausdruck für das Thoraxbild, so gewinnt man bei gewissen Kindern ein weiteres objektives Kriterium für ihre individuelle Eigenart.

Der allzu geringe Umfang unseres Materials, dazu noch seine Einseitigkeit, erlauben uns nur eine sehr bedingte prognostische und diagnostische Bewertung. Aus diesem Grunde haben wir außer der Darlegung dieser Methodik keine weiteren Schlüsse gezogen.

Berlin-Buch, Kaiser Wilhelm-Institut.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Kiel. — Vorstand: Prof. *Rominger*.)

Hypertelorismus bei einem vierjährigen Mädchen.

Von
Edith Krüger.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 18. Januar 1933.*)

Der Hypertelorismus als Ausdruck einer wohl charakterisierbaren Entwicklungsabnormität ist ein Begriff, der zuerst von *Greig* (Edinburgh) 1924 geprägt wurde. Aus der angelsächsischen und französischen Literatur schwand er danach nicht mehr, in Deutschland aber wurde ihm weiter keinerlei Beachtung geschenkt, so kommt es, daß von 18 bisher in der Weltliteratur bekannten Fällen, nur ein einziger auf Deutschland fällt, es ist der gerade eben von *Chotzen* (Breslau) publizierte Fall; mit unserem stiege also die Gesamtzahl der mit Bewußtsein in dies Krankheitsbild eingeordneten Fälle auf 19.

Der Hypertelorismus (*ὑπέρ-τῆλε-ὁρίζω*) ist angeboren und äußert sich in folgenden Symptomen: abnorm weiter Hornhautmittenabstand, Epicanthusbildung, flacher Nasenrücken, Naseneingänge nach vorn gerichtet, weit, Brachycephalie, dazu kommen häufig andere leichtere Mißbildungen wie Nabelhernien, Syndaktylie und Kryptorchismus, oft besteht daneben eine geistige Minderwertigkeit.

Die Ursache der Mißverhältnisse des Schädels soll in einem verfrühten und zu starken Wachstum der Alae parvae des Os sphenoidale liegen, warum diese Wachstumsverschiebung eintritt und welche Zusammenhänge mit den anderen Mißbildungen oder einer Störung des Intellekts bestehen, ist völlig ungeklärt. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Mitteilungen von *Abernethy*, der in drei Generationen Hypertelorismus nachweisen konnte und von *Chotzen* der beim Vater und Bruder seines Falles neben den gleichen geistigen Defekten andere Schädelmißbildungen fand.

Bei dem von uns gesehenen Patienten handelte es sich um ein 4 Jahre altes Mädchen, das zur Beobachtung auf eine Hilusdrüsentuberkulose eingewiesen wurde. Es war das einzige Kind gesunder, jetzt 34 Jahre alter Eltern. Weder väterlicher- noch mütterlicherseits waren ähnliche Mißbildungen nachweisbar, als

Abb. 1. Mit 7 Monaten.

Abb. 2. Mit 4 Jahren. Weiter Hornhautmittenabstand, Epikanthus, flacher Nasenrücken.

Abb. 3. Angedeutete Schwimmhautbildung der kurzen breiten Hand.

einzige Stoffwechselkrankheit kam in der mütterlichen Linie häufig Gicht vor. Die normale Schwangerschaft wurde durch eine normale Geburt beendet. Geburtsgewicht 3250 g, lebensfrisch, über 4 Monate Brust, Sprechen mit 1 Jahr, Laufen mit $^5/_4$ Jahren. Bisher hatte das Kind Masern, Windpocken und Mittelohrentzündung durchgemacht. Bei der Aufnahme war es in gutem Ernährungszustand, die Haut war von normaler Beschaffenheit, der Turgor straff und elastisch, die Körperproportionen waren normal, WaR. und Sachs-Georgi waren negativ,

röntgenologisch zeigte die Lunge leichte Verbreiterung der Hili, doch sprachen weder das Blutbild noch die Senkung für einen akuten pathologischen Prozeß, die übrigen Organbefunde zeigten nichts Krankhaftes.

Sehr auffallend war an dem Kinde die Gesichtsbildung: der Schädel war breit und rund, die orthodiagraphischen Maße des Längen- und Breitendurchmessers betrugen 16,5 : 17,5 ccm, der Eindruck des weiten Augenabstandes wurde vermehrt durch den flachen Nasenrücken, Epicanthusbildung am medialen Augenwinkel war deutlich vorhanden. Die Hände waren klein und eher kurz und hatten Andeutungen von Schwimmhautbildung. Die Einordnung in das Bild eines Hypertelorismus machte danach keine Schwierigkeiten mehr. Es gehörte zu den wenigen Fällen, die eine ganz normale Intelligenz dabei besaßen.

Differentialdiagnostisch käme bei flüchtigem Anblick in früher Lebenszeit nur eine mongoloide Idiotie in Frage, die bei diesem Kinde zur Zeit der Säuglingsphotographie, die wir deshalb beifügen, in einer Mütterberatungsstelle auch angenommen worden war. Aber bei dem Fehlen aller sonst für diese Idiotieform typischen Symptome an Haut, Haar und Muskeltonus läßt sie sich leicht auch bei geistiger Minderwertigkeit ausschließen.

Die Kenntnis und Beobachtung solcher Kinder auch in Deutschland würde vielleicht manches Interessante aufzeigen über die Art des Erbganges und die Ursachen, warum einmal der Hypertelorismus nur in den von der Norm abweichenden Schädelproportionen zum Ausdruck kommt und in anderen Fällen mit tiefgreifenden Störungen der geistigen Funktionen verbunden ist.

Literaturverzeichnis.

Chotzen, Mschr. Kinderheilk. **55**, Nr 2/3 (1932). — *Reilly, W. A.*, J. amer. med. Assoc. **96** (1931) (dort alles bis 1931).

Kiel, Universitäts-Kinderklinik.

Autorenverzeichnis.

Arends, J. Die Prüfung der Herzfunktion durch „Wasserversuche" im Kindesalter. S. 620.

Bäumler. Symptomatische Chorea minor nach Kohlenoxydgasvergiftung. S. 280.

Beck, L. Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber. V. Mitteilung. Zur Kenntnis des Glykogengehaltes der Leber bei Meningitis und Hirnschädigungen. S. 404.

Berger, Gisela. Über den Harnsäure- und Gallenfarbstoffgehalt des Nabelschnurblutes. S. 196.

von Bernuth, Fritz. Über Sklerodermie, Osteopoikilie und Kalkgicht im Kindesalter. S. 103.

Binswanger, E., und *O. Ullrich.* Über die „Dysostosis multiplex" (Typus Hurler) und ihre Beziehungen zu anderen Konstitutionsanomalien. S. 699.

Bomskov, Christian. Über die Phosphorverbindungen der Milch. Bemerkungen zur gleichnamigen Arbeit von W. Hochheimer in Bd. 54, S. 49 dieser Zeitschrift. S. 779.

— — und *Hans Nissen.* Über organische Phosphorverbindungen in Ziegenmilch und Stutenmilch. S. 775.

Brühl, H. Beiträge zum Krankheitsbild und zur Behandlung des Morbus maculosus Werlhofi. S. 159.

Brüning, H. Zur Frage der direkten und indirekten natürlichen Ernährung. S. 277.

van Creveld, S., und *A. Charlotte Ruys.* Salmonella-Suipestifer-Infektion bei einem Säugling. S. 725.

v. Csöke, Ladislaus. Über einen interessanten Fall von Säuglingsmeningitis. S. 140.

Curth,, und *A. E. Lorenz.* Der Einfluß kleiner Diphtherietoxinmengen auf Schickreaktion und Antitoxingehalt des Blutserums. Ein Beitrag zur Kritik der Schick-Probe. S. 38.

Eckstein, A. Über den peripheren Kreislauf bei Frühgeborenen. S. 317.

— — Über die Behandlung der Asphyxie Frühgeborener mit Icoral. S. 329.

— — und *H. Schleussing.* Über die Auswirkung des intracerebralen Drucks auf das Gehirn von Kindern mit Hydrocephalus internus chronicus bzw. intracerebralem Hirntumor. S. 605.

— — und *H. M. Schumacher.* Untersuchungen über das Sklerödem der Frühgeborenen. S. 338.

Eyckerman, J. Eine Mikrobestimmungsmethode des Jods im Blut und anderen flüssigen oder verflüssigten organischen Produkten. S. 435.

Fasbender, A. Zur Diagnose des Keuchhustens unter besonderer Berücksichtigung von Blutbild und Senkungsreaktion. S. 595.

Fasold, H. Über Galaktose als alleiniges Kohlehydrat in der Säuglingsnahrung. S. 257.

Faßbender, F. Über einen Fall von Praecositas somo-psycho-genitalis bei einem $7^1/_2$ Jahre alten Mädchen. S. 642.

Friedjung, Josef K. Fetus und Peristase. S. 144.

Fuhry, Elisabeth. Die Ossifikation des Handskelets bei mongoloider Idiotie. S. 82.

Gidionsen, G. Über Varicellenschutzimpfung. S. 554.

Glotz, H. C. Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber. IV. Mitteilung. Der Glykogen- und Fettgehalt der Leber bei der Intoxikation der Säuglinge. S. 394.

Helmchen, Helmut. Die Beurteilung des kindlichen Thorax nach dem dorsoventralen Röntgenbild. S. 781.

Herz, Oscar. Hypertonie und Encephalitis. S. 272.

Heymann, Walter. Untersuchungen über die Phosphatstoffwechselstörung bei Rachitis. VII. Mitteilung. Über

Rachitis und Tetanie bei Gallenfistelhunden. S. 201.
Hensel, G. Untersuchungen über den Diastasegehalt des Speichels bei Frühgeborenen. S. 367.
Herz, B. Beeinflussung des Kalk- und Phosphorgehalts der Frauenmilch durch die Nahrung. S. 413.
Hindersin, Ludwig siehe Wiese, Otto, und Ludwig Hindersin. S. 657.
Hirszfeld, H., und *L. Hirszfeld.* Über Antikörperbildung beim Säugling. Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von F. Goebel in der Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 53, S. 358 (1932). S. 261.
Hirszfeld, L. siehe Hirszfeld, H., und L. Hirszfeld. S. 261.
Hochheimer, Walter. Über die Phosphorverbindungen der Milch. Differenzierung, Nachweis und Verhalten während der Laktationsperiode. S. 49.
Hottinger, A. und *G.* Untersuchungen über den Stoffwechsel der Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden. I. Mitteilung. S. 440.
— — und *E. Lorenz.* Kritischer Beitrag zur Bewertung des Immunisierungserfolges gegen Diphtherie. S. 530.
— — und *E. Quack.* Beitrag zur Kenntnis der negativen Phase nach Di-Immunisierung mit Anatoxin. S. 495.
— — und *D. Toepfer.* Über den Wert der Serumtherapie bei Diphtherie, insbesondere bei der malignen, toxischen Form. S. 505.
Klopffleisch, F. Zur Klinik der Doppelinfektion von Scharlach und Masern. S. 571.
v. Kostyál, Ladislaus. Untersuchungen über den Wasserhaushalt bei akuten Erkrankungen der Tonsillen. III. Mitteilung. Über die Wasseraffinität der Hautgewebe. S. 242.
— — Angaben zur Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes im Säuglingsalter. S. 687.
Krüger, Edith. Hypertelorismus bei einem vierjährigen Mädchen. S. 785.
Lauenstein, Hermann. Zur Symptomatologie und Diagnostik der Zwerchfellhernien im Säuglings- und Kindesalter. S. 117.
— — Über kardial bedingte Bronchostenosen und Lungenatelektasen im Kindesalter. S. 145.
Lichtenberg, H. Untersuchungen zur Verdauungsphysiologie des Säuglings. XVI. Zur Kenntnis der Magenlipase. S. 732.
Liefmann, Else. Körpermaße und Leistungsmessungen bei Kindern. Ein neues Verfahren der Berechnung. S. 230.
Litzka, Georg. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Schwangerschaftshormone auf den Organismus des Fetus und Neugeborenen. S. 742.
Lorenz, E. siehe Hottinger, A., und E. Lorenz. S. 530.
— — siehe Curth, A., und E. Lorenz. S. 38.
Massart, J. siehe Paffrath, H., und J. Massart. S. 343.
Mayerhofer, E. Allergie bei Mumps. [Zur Abhandlung: Über „zweites Kranksein" bei Mumps von R. Lederer, Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 53, S. 699—702 (1932)]. S. 263.
Meyer, M. Undulierendes Fieber bei Lymphogranulomatose im Kindesalter. S. 631.
Miebach, E. Beitrag zur Komplementbindungsreaktion bei Scharlach. S. 541.
Murschhauser, H.† siehe Schlossmann, A. †, und H. Murschhauser †. S. 301.
Næß, F., und *Carl Schiötz.* Der Einfluß der Jahreszeit auf das Wachstum des Körpers. Norwegische Untersuchungen. S. 758.
Niederwieser, V. Über Knorpelstörung bei experimenteller Acidose. S. 717.
Nissen, Hans siehe Bomskov, Christian, und Hans Nissen. S. 775.
Nitsch, J. Beitrag zum Studium des Verwendungsstoffwechsels der Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden (nach Braun). S. 470.
Nitschke, Alfred. Die Bedeutung des lymphatischen Systems für die Ge-

nese der Rachitis. V. Mitteilung. Beobachtungen über die Morphologie der Rattenschilddrüse bei der diätetisch erzeugten Rachitis. S. 223.
— — und *Max Schneider*. Grundumsatzbestimmungen an rachitischen und rachitisch-tetanischen Säuglingen. S. 1.
Ohm, W. siehe Paffrath, H., und W. Ohm. S. 377.
Paffrath, H., und *J. Massart*. Langfristige Untersuchungen des Mineral- und Wasserstoffwechsels bei Frühgeborenen. S. 343.
— — und *W. Ohm*. Zur Frage der Kreatinurie des Frühgeborenen. S. 377.
— — und *W. Riecke*. Untersuchungen über den Hautturgor des Säuglings. I. Mitteilung. Methode zur Messung des Hautturgors. S. 380.
Quack, E. siehe Hottinger, A., und E. Quack. S. 495.
Reiche, A. Der Altersunterschied zwischen Vater und Mutter bei an Mongolismus leidenden Kindern. (Bemerkung zu den Untersuchungen von Bennholdt-Thomsen dies. Zeitschr. Bd. 53, S. 179 und 426.) S. 137.
Riecke, E. Über den Rhodangehalt des Magensaftes im Kindesalter. S. 408.
— *W.* Untersuchungen über den Hautturgor des Säuglings. II. Mitteilung. Turgormessungen bei ernährungsgestörten Säuglingen. S. 385.
— — siehe Paffrath H., und W. Riecke. S. 380.
Rietschel, H. Über Lipoidgranulomatose oder allgemeine granulomatöse Xanthomatose. (Hand-Schüller-Christiansche Krankheit.) S. 65.
von Rose, Margarethe. Die phosphatämische Kurve des normalen und des mit ultraviolettem Licht bestrahlten Organismus. S. 236.
Ruys, A. Charlotte siehe van Creveld, S., und A. Charlotte Ruys. S. 725.
Schiötz, Carl siehe Næß, F., und Carl Schiötz. S. 758.
Schleussing, H. siehe Eckstein, A., und H. Schleussing. S. 605.
Schlossmann, A. †, und *H. Murschhauser †*. Gasstoffwechseluntersuchungen bei Neugeborenen und Frühgeborenen. S. 301.
Schneider, Max siehe Nitschke, Alfred, und Max Schneider. S. 1.
Schumacher, H. M. Tetanigene Substanzen in Thymus und Harn. Entgegnung zu den Bemerkungen von A. Nitschke in Bd. 53, H. 6 der Zeitschrift für Kinderheilkunde. S. 265.
— — — siehe Eckstein, A., und H. M. Schumacher. S. 338.
Selzer, H. Tetanigene Substanzen in Thymus und Harn. II. Mitteilung. Über das Auftreten von „tetanigenen Substanzen" im Harn von Kindern und Erwachsenen. S. 421.
Simon, E. Das Problem der toxischen Diphtherie. IV. Mitteilung. Weitere Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Toxinbildungsvermögens von Diphtheriebacillen durch Pasagen auf verschiedenen Serumnährböden. S. 487.
Sokolow, A. S. Akute Ernährungsstörungen im Säuglingsalter und die Infektion des Mittelohres und des Warzenfortsatzes. S. 10.
Toepfer, D. siehe Hottinger, A., und D. Toepfer. S. 505.
Tollkühn, H. Spontanpneumothorax bei Neugeborenen. S. 133.
Ullrich, O. siehe Binswanger, E., und O. Ullrich. S. 699.
Veilchenblau, Ludwig. Beobachtungen zum Prodromalstadium der Masern. S. 769.
Wentz, Günther. Nekrosen bei kombinierter Adrenalin-Glykose-Infusion. S. 713.
Wiese, Otto, und *Ludwig Hindersin*. Die Bronchographie beim Kinde. (Erfahrungen an über 350 eigenen Beobachtungen.) S. 657.
Wiesen, Erich. Zur Pathologie und Klinik angeborener Verschlüsse und Verengerungen des Darmes. S. 268.
Wiethe, Camillo. Beitrag zur Klinik der Larynxdyphtherie. S. 252.
Zarfl, Max. Zur Kenntnis der geschwulstförmigen Luftansammlungen (Pneumatocelen) im Brustraum. S. 92.